

THESIS

BONN

1967

DER EFFEKT VON D-PENICILLAMIN-HCl
AUF DIE HYPERCHOLESTERINÄMIE
BEI DIABETES MELLITUS UND ATHEROSKLEROSE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
JOACHIM FREIHERR VON MAHS
aus
BERLIN

BONN 1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

DER EFFEKT VON D-PENICILLAMIN-HCl
AUF DIE HYPERCHOLESTERINÄMIE
BEI DIABETES MELLITUS UND ATHEROSKLEROSE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
JOACHIM FREIHERR VON MAHS
aus
BERLIN

BONN 1967

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Prof. Dr. J. Lange

Korreferent: Prof. Dr. A. Heymer

Tag der mündlichen Prüfung: 13. April 1967

Aus der medizinischen Klinik der Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. A. Heymer

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
B o n n

DISPOSITION

	<u>Seite</u>
I. EINLEITUNG	6
II. PHYSIOLOGIE DES CHOLESTERINSTOFFWECHSELS	7
A. RESORPTION DES NAHRUNGSCHOLESTERINS	8
1. Cholesteringehalt der Nahrung	8
2. Vorgang der Resorption	9
3. Die Rolle der Fette	10
4. Beeinflussung der Resorption durch Gallensäuren	11
B. ENDOGENE CHOLESTERINSYNTHESE	12
1. Biosynthese aus Acetat	12
2. Synthese aus Squalen	15
3. Umsatzrate des endogenen Cholesterins ...	15
C. AUSSCHIEDUNG	16
III. CHOLESTERIN IM BLUTPLASMA	17
A. NORMALWERTE	18
B. BEEINFLUSSUNG DER NORMALWERTE durch	20
1. Lebensalter und Geschlecht	20
2. Lebensstandard	20
IV. FUNKTION	21
A. CHOLESTERIN ALS VORSTUFE von	21
1. Gallensäuren	21
2. Sexualhormonen	22
3. Vitamin D	22

	<u>Seite</u>
B. CHOLESTERIN ALS ANTIHÄMOLYSIN UND INFEK- TIONSSCHUTZSTOFF	22
V. HYPERCHOLESTERINÄMIEN	23
A. IDIOPATHISCHE XANTHOMATOSE	23
B. CHOLESTERIN UND DIABETES MELLITUS	24
1. Cholesterinsynthese unter Insulinmangel ..	24
2. Diabetische Angiopathien	26
C. CHOLESTERIN UND ATHEROSKLEROSE	27
1. Lipoeideinlagerungen in die Gefäßwand ..	27
a. Tierexperimentelle Atherosklerose ..	28
b. Alterungsvorgänge	29
c. Pathologische Infiltration	30
2. Beeinflussung von Cholesterinspiegel und Atherosklerose durch Schilddrüsen- hormone	32
D. PRIMÄRE BILIÄRE- UND XANTHOMATÖSE LEBER- CIRRHOSE	33
VI. MÖGLICHKEITEN DER MEDIKAMENTÖSEN BEEINFLUS- SUNG DES PLASMA-CHOLESTERINS	35
A. HEPARIN	36
B. ESSENTIELLE FETTSÄUREN	36
C. TRIPARNOL (MER-29)	38
D. VANADIUM	38
E. AETHYLENDIAMINTETRAESSIGSÄURE (AeDTE)	39
F. PENICILLAMIN	42
VII. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	45

	<u>Seite</u>
A. METHODIK	45
1. Cholesterinbestimmung	45
2. Zinkbestimmung	48
B. SERUM- UND URINZINK UNTER D-PENICILLAMIN- HCl.....	49
C. SERUMCHOLESTERIN UNTER EINFLUSS VON D-PENICILLAMIN-HCl	57
1. Normalpatienten	58
2. Atherosklerotiker	63
3. Diabetiker	69
4. Sonstige	85
D. BEOBACHTETE NEBENWIRKUNGEN	90
III. ZUSAMMENFASSUNG	91
LITERATURVERZEICHNIS	93

I. EINLEITUNG

Auf Grund der Tatsache, daß bei einer Reihe von Stoffwechselerkrankungen erhöhte Cholesterinwerte im menschlichen Blutplasma gefunden werden, hat sich die klinische und biochemische Forschung der letzten Jahre in besonderem Maße auf diesen, zur Gruppe der Steroide zählenden, hochmolekularen Alkohol konzentriert.

Ziel dieser Forschung ist die Kenntnis über die kausalen Zusammenhänge zwischen einer Hypercholesterinämie und der Ätiologie der betreffenden Krankheit, denn erst mit dem Wissen über die Kausalität ist es möglich, therapeutische Wege einzuschlagen, um einen pathogenen Cholesterinüberschuß im Blutplasma abzufangen, ohne den lebenswichtigen Mindestwert dieses bedeutenden Bestandteils der Blutlipide zu unterschreiten.

Die Geschichte des Cholesterins läßt sich bis in das Jahr 1769 zurückverfolgen, in dem POULLETIER de la SALLE eine kristalline Substanz in menschlichen Gallensteinen entdeckte (12, 13, 19). Etwa zur gleichen Zeit konnte - unabhängig von la SALLE - CONRADI in Jena die selbe Substanz aus Gallensteinen extrahieren und seine Entdeckung 1775 veröffentlichen (14). Die bald darauf festgestellte Ähnlichkeit dieses Stoffes mit den Fetten, sein Vorkommen in der Galle sowie seine feste Konsistenz brachten ihm den Namen "feste Galle" ein, den CHEVREUL 1815 aus dem griechischen "chole" = Galle und "stereos" = fest ableitete (12, 13, 19). In den darauffolgenden Jahren wurde eine intensive Forschung an dieser nunmehr als "Cholsterin" bekannten Substanz betrieben, die erst heute, fast 190 Jahre nach der Entdeckung, zur weitgehenden Aufklärung der Chemie, der Funktion und des Stoffwechsels führen sollte. CHEVREUL fand 1824 Cholesterin in der menschlichen und tierischen Galle, LECANU 1838 im menschlichen Blut und COUERBE 1934 im Gehirn.

Bereits 1843 extrahierte VOGEL Cholesterin aus der Trockensubstanz atheromatöser Gefäße (13) und deutete damit erstmalig auf den Zusammenhang zwischen Cholesterin und Arteriosklerose hin.

Nachdem BERTHELOT 1859 die alkoholische Natur des Cholesterins festgestellt hatte (13), erstellte REINITZER 1888 die korrekte Summenformel $C_{27}H_{46}O$. Frühe Strukturuntersuchungen beschränkten sich im großen und ganzen auf den vollständigen oxydativen Abbau. Dabei erwies sich die 1927 eingeführte Selen-Dehydrierung als nützlich (12), so daß es WINDAUS (15), DIELS, ROSENHEIM und KING, WIELAND und DANE 1932 nach langen und schwierigen Versuchen gelang, die heute bestehende Strukturformel aufzuklären (2, 12, 13, 19, 20).

II. PHYSIOLOGIE DES CHOLESTERINSTOFFWECHSELS

Das praktisch in jeder Körperzelle, im Blut und in der Galle vorkommende Cholesterin stammt teils aus der Nahrung, teils wird es im Körper synthetisiert. Mit der Nahrung aufgenommenes Cholesterin gelangt nach seiner Resorption in das Blut und ist hier in qualitativer Hinsicht dem Lebercholesterin gleichgestellt. Es unterliegt damit denselben Um- und Abbauvorgängen wie das quantitativ weit überlegene endogene Cholesterin und nimmt auch bezüglich der Funktion keine Sonderstellung ein.

Die Möglichkeit der quantitativen Cholesterinbestimmung im Blut einerseits, sowie die in den letzten Jahren entwickelte Isotopentechnik andererseits haben heute dazu geführt, einen weitgehenden Einblick in das äußerst komplizierte und weitverzweigte Stoffwechselgeschehen zu bekommen, dem das Cholesterin im menschlichen Körper unterliegt. Dennoch kann der Cholesterinstoffwechsel noch nicht als völlig aufgeklärt angesehen werden, so daß viele Fragen auch heute noch unbeantwortet bleiben müssen.

Aus den komplexen Stoffwechselvorgängen seien hier nur einige grundlegende hervorgehoben, um einen Einblick in die

Physiologie des Cholesterinstoffwechsels zu geben.

A. RESORPTION DES NAHRUNGSCHOLESTERINS

Die ersten Untersuchungen über die Fähigkeit des Organismus, exogenes Cholesterin zu resorbieren, wurde 1892 von JANKAU durchgeführt (66). In den darauffolgenden Jahren wurden die Experimente JANKAUS' an verschiedenen Tierarten wiederholt und weiterentwickelt mit dem Ziel, Klarheit darüber zu bekommen, in wie weit mit der Nahrung zugeführtes Cholesterin den Gesamtcholesterinbestand des Körpers zu beeinflussen vermag.

1. Cholesteringehalt der Nahrung

Die Tatsache, daß Cholesterin in fast allen Zellen bzw. Geweben des menschlichen und tierischen Körpers gebildet werden kann, ist eine Erklärung dafür, daß das Cholesterin in fast sämtlichen aus höheren Tiergattungen stammenden Lebensmitteln vorhanden ist. In höchsten Konzentrationen wird es in Eidotter, Hirn, Leberölen und Innereien vorgefunden; in geringerem Maße in tierischen Fetten und Fleisch (64).

Pflanzliche Nahrung hat keinen Einfluß auf die Cholesterinaufnahme, da Pflanzen kein Cholesterin, sondern nur sogenannte Phytosterine wie Ergosterin, Sitosterin u.a. enthalten. Ob und inwieweit pflanzliche Sterine eine Funktion bei der Cholesterinresorption ausüben, ist noch ungeklärt. Die Möglichkeit wird jedoch in Erwägung gezogen.

Einen Überblick über den Cholesteringehalt einiger gebräuchlicher Lebensmittel gibt folgende Tabelle:

Tabelle 1: CHOLESTERINGEHALT (mg pro 100g)

Eidotter	1300 - 2000
Kalbshirn	2300
Kalbsleber	360
Kalbfleisch	140
Gänseleber	70
Gänseleberfett	760
Schweinefleisch	60 - 100
Dorschleberöl	420 - 540
Butter	180 - 280
Fisch	50 - 60

Die alimentäre Cholesterinzufuhr ist je nach Lebensgewohnheiten großen Schwankungen unterworfen. Durchschnittlich werden tägliche Mengen von 0,2 - 0,5 g angegeben.

Dabei ist die Aufnahme des Cholesterins nicht allein von dem effektiven Gehalt der Lebensmittel abhängig, sondern sie schwankt je nach dem Gehalt der Nahrung an jenen Fetten, die die Resorption des Cholesterins im Darm regulierend beeinflussen.

2. Vorgang der Resorption

Das mit der Nahrung in den Darm gelangte Cholesterin wird zu etwa 30 % über den komplizierten Resorptionsmechanismus in das Blut übergeführt. Viele der hierbei intra- und extrazellulär ablaufenden Vorgänge sind auch heute noch hypothetisch. Qualitative Untersuchungen der Darmschleimhaut in den verschiedenen Resorptionsstufen geben nur eine unvollständige Vorstellung über diesen Mechanismus.

Die Aufnahme des Cholesterins in die Epithelzelle der Darmschleimhaut scheint von Mucoproteiden ermöglicht zu werden, die auf Grund ihrer hydrotropen Natur eine Vehikelfunktion für den Austausch mit der Zellmembran ausüben.

In der Zelle wird das Cholesterin an Lipoproteinkomplexe gebunden, intrazellulär transportiert und wieder aus dem Komplex gelöst (67). Inwieweit die zelleigenen Proteine für den Cho-

lesterintransport spezifiziert sind, ist unklar.

Die Beobachtung, daß sich in den Epithelzellen nur freies und kein verestertes Cholesterin findet, daß hingegen in den Darmlymphgefäßen stets 65 - 75 % Estercholesterin vorhanden ist, führte zu der Annahme, daß das Cholesterin bereits im Bindegewebe zwischen Epithelzellen der Darmschleimhaut und den zentralen Chylusgefäßen der Schleimhautzotten mit Fettsäuren verestert wird. Der weitere Transport von der Darmwand über den Ductus thoracicus in den Körperkreislauf scheint sich also in der löslichen und transportfähigen Form der Ester zu vollziehen (64).

Die hier nur skizzierte Resorption des Nahrungscholesterins stellt einen zeitlich langsamen und mengenmäßig begrenzten Prozeß dar (4, 21, 64). Durchschnittlich werden etwa 30 % des enteral zugeführten Cholesterins aufgenommen, wofür der Grund in der gegenseitigen hemmenden bzw. fördernden Beeinflussung von Cholesterin, Fetten und Gallensäuren zu suchen ist.

Wird Cholesterin allein, d.h. ohne zusätzliches Nahrungsfett, in erhöhtem Maße gegeben, dann steigt die absolute Durchlässigkeit der Darmwand für Cholesterin für die Dauer der vermehrten Zufuhr an (64). In solchen Fällen kann die Resorption bei einmaliger Gabe bis auf 75 % betragen, doch sie nimmt, bezogen auf die gesamte zugeführte Menge mit Erhöhung der Cholesterindosen ab (FRIEDMANN, 64).

3. Die Rolle der Fette

Bei der Betrachtung der Cholesterinresorption muß die Resorption der Fette stets berücksichtigt werden, da erstere weitgehend von der Fettmenge der Nahrung abhängig ist. So wird die Cholesterinaufnahme bei Anwesenheit von tierischem oder pflanzlichem Fett (22), besonders solchen niederen Schmelzpunktes wie Butter oder Olivenöl (22), bedeutend gefördert (21, 22, 67). Es scheint den Fetten die Funktion zuzukommen, das Cholesterin bei der Passage durch die Darmwand in Lösung zu halten (67). Diesbezüglich muß die Beeinflussung der Cholesterinresorption durch Fettsäuren hervorgehoben werden, da die enzymatische Veresterung des Cholesterins in der

Darmwand bevorzugt mit ungesättigten Fettsäuren stärker gefördert wird, als durch gesättigte Fettsäuren.

Eine weitere wichtige Aufgabe fällt den Fetten in der Aktivierung und Aufrechterhaltung des Galleflusses zu.

4. Beeinflussung der Resorption durch Gallensäuren

Die Gallensäuren erweisen sich bei der Fettresorption als unentbehrlich. Ihre oberflächenaktiven Salze setzen die Oberflächenspannung der Fette herab und wirken somit emulgierend. Bezüglich der Cholesterinresorption konnte in Experimenten gezeigt werden, daß ein Zusatz von Gallensäuren den Blutcholesterinspiegel nach alimentärer Cholesterinzufuhr erhöhte, somit also die Resorption verstärkte.

Umgekehrt führte BÜRGER (3) die Reduzierung des Plasmacholesterins bei einem Patienten mit carcinomatösem Gallengangverschluss auf die Unterbindung des Galleflusses zurück. Hierbei spielt jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach weniger die gestörte Resorption von Nahrungscholesterin als vielmehr die gehemmte Cholesterinausscheidung mit der Galle eine Rolle.

Eine wichtige physiologische Bedeutung der Gallensäuren liegt in der Aktivierung der Lipasen (2, 12, 67), also jener Fermente des Pankreas, ohne die die Fettresorption nicht ablaufen kann. Eine dieser Lipasen ist die Cholesterinesterase, deren wichtigste Funktion darin gesehen wird, Cholesterin im Darm mit Fettsäuren zu verestern und es für die Absorption durch die Darmwand transportfähig zu machen. Diese Annahme steht jedoch im Widerspruch zu der oben beschriebenen Beobachtung, daß sich die Veresterung erst innerhalb der Darmschleimhaut vollzieht. Trotz der Möglichkeit, daß beide Vorgänge parallel laufen, müssen der Cholesterinesterase noch andere Aufgaben zufallen, die ihre Unentbehrlichkeit bei der Resorption rechtfertigen.

B. ENDOGENE CHOLESTERINSYNTHESE

Lange sah man die Nahrung als einzige Quelle des Körpercholesterins an, bis Bilanzversuche der letzten Jahre erbracht haben, daß mehr Cholesterin ausgeschieden, als den Versuchstieren mit der Diät zugeführt wurde. Es mußte also eine endogene Quelle vorhanden sein. Nach dieser Entdeckung war man jedoch weiterhin gezwungen, mit der Hypothese einer endogenen Cholesterinbildung zu arbeiten, ohne Herkunft und chemische Vorgänge zu kennen. Einen Weg zur Aufklärung dieser Reaktionen beschritt erstmalig CHAUFFARDS (24) mit seiner Sekretionstheorie, nach der nur die Nebennierenrinde (NNR) Cholesterin bildet und ins Blut sezerniert (24). Dies erwies sich aber bald in seinen Grundgedanken als falsch. Heute weiß man zwar, daß die NNR, wie auch andere Hormondrüsen, Cholesterin bildet, sie sezerniert es jedoch nur teilweise und benutzt den Hauptteil zur Synthese von organeigenen Hormonen. Auch ist sie nicht der alleinige Ort der Cholesterinsynthese: Haut, RES-Zellen von Milz und Lunge (6, 7, 22, 39), Niere (32) sowie in erster Linie die Leberzelle sind weitere bevorzugte Orte der Cholesterinsynthese.

1. Biosynthese aus Acetat

Die zentrale Stellung im Stoffwechsel der Fette - und somit auch des Cholesterins - nimmt die Essigsäure ein. Mit Hilfe der Isotopentechnik konnte gezeigt werden, daß alle 27 C-Atome des Cholesterinmoleküls ausschließlich aus Essigsäure stammen (35). LITTLE und BLOCH (44) gelang es, aus markierter Essigsäure $C^{14}H_3C^{13}OOH$ durch Biosynthese Cholesterin aufzubauen. Aus dem Verhältnis der C^{13} -Atome zu den C^{14} -Atomen konnten sie den Schluß ziehen, daß von den 27 C-Atomen 15 aus Methyl- und 12 aus Carboxyl-C-Atomen stammten. Damit war der Beweis erbracht, daß Acetat der alleinige Baustein des Steringerüsts ist (2). Für die weitere Erforschung der Cholesterinsynthese erwies sich diese Tatsache als grundlegend, da es jetzt feststand, "daß nur solche Verbindungen verwertet werden können, die zum Acetat

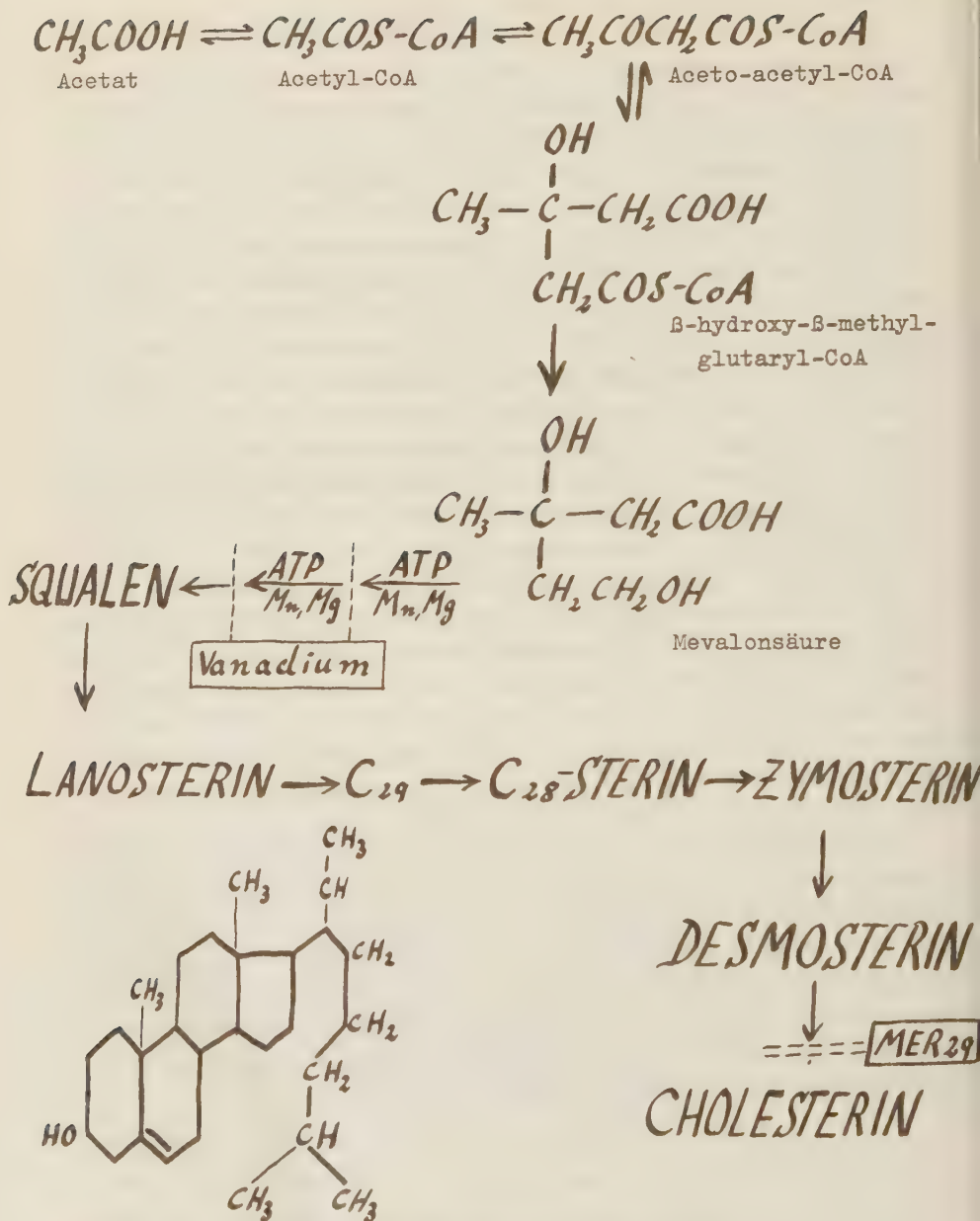
in genetischer Beziehung stehen" (BLOCH, 44).

Eine Übersicht über die wichtigsten Reaktionen der etwa 25 Stufen durchlaufenden Cholesterinsynthese mag das Schema auf Seite 14 geben. Hier seien nur einige physiologisch-chemisch wichtigen Punkte hervorgehoben.

Ausgangsmaterial für die Cholesterinsynthese ist die Essigsäure in ihrer aktiven Form, dem Acetyl-Coenzym A. Zwei Moleküle der aktivierten Essigsäure treten zum Aceto-acetyl zusammen. Wird ein weiteres Molekül Acetyl-CoA ankondensiert, so entsteht die β -hydroxy- β -methyl-glutarsäure (HMG), die noch eine CoA-Gruppe trägt. Bis dahin ist die Reaktion reversibel; die entstandenen Zwischenprodukte sind nicht an die Cholesterinsynthese gebunden, sondern können in andere Stoffwechselvorgänge eingehen (36). Das ist insofern von Bedeutung, als bei einer möglichen Blockierung der Synthese bis zur Stufe der HMG sich diese Stoffe nicht im Körper stauen, und somit keine toxischen Reaktionen hervorrufen können.

Die Reduktion der HMG zur Mevalonsäure leitet die irreversible Phase der Synthese ein, in der Cholesterin unabdingbar gebildet wird. Ausgelöst vom Enzymsystem der Leber entsteht aus der Mevalonsäure in mehreren Phosphorylierungsprozessen, bei denen ATP als Energiespender im Vordergrund steht, das Squalen. Über die enzymatischen Vorgänge ist man heute nur unzureichend informiert. Man weiß jedoch, daß Mg^{++} , Mn^{++} (36), sowie Chrom und Vanadium (81) katalytisch in diese Prozesse eingreifen.

Dem Squalen steht das Lanosterin in genetischer Beziehung am nächsten, da es nur einer Faltung und Cyklisierung des Squalenmoleküls bedarf, um Lanosterin zu bilden (45). Zwar werden zwei Methylgruppen umgestellt, doch bleibt die Anzahl der C-Atome in beiden Substanzen konstant (2, 48). Nach schrittweiser Abspaltung dreier Methylgruppen vom Lanosterinmolekül entsteht dann durch fermentative Oxydation das Zymosterin, das über Desmosterin schließlich in Cholesterin übergeht (2, 36, 48).



Schema1: Biosynthese des Cholesterins (GOULD,36)

2. Synthese aus Squalen

Noch bevor die hier in kurzen Sätzen umrissene Synthese des Cholesterins aus Acetat aufgeklärt war, deutete CHANNON 1926 auf den Zusammenhang zwischen Squalen und Cholesterin hin. Squalen war zu der Zeit bereits als selbständige Substanz im Organismus der Säugetiere, in Fischleberölen und in der Hefe erkannt worden. CHANNON konnte nun zeigen, daß nach Fütterung von Ratten mit Squalen die Konzentration des Lebercholesterins bedeutend anstieg (13). Heutige Versuche mit C^{14} -markiertem Squalen haben die Richtigkeit dieser Beobachtung bestätigt und gleichzeitig die Rolle des Squalens als Zwischenprodukt in der Cholesterinsynthese aus Acetat aufgedeckt (7, 45).

Eine weitere Erkenntnis für die Erforschung des Cholesterinstoffwechsels ist die Auffindung von Squalen in Pflanzenprodukten und der Nachweis einer 10 - 15 %igen Umwandlung dieses pflanzlichen Squalens in Cholesterin im tierischen Organismus (8). Vom ernährungsphysiologischen Standpunkt aus gesehen spielt dieses derart aufgebaute Cholesterin eine nur untergeordnete Rolle, doch muß es berücksichtigt werden, wenn eine genaue Cholesterinbilanz im Körper erzielt werden soll.

3. Umsatzrate des endogenen Cholesterins

Die Cholesterinsynthese in der Leber erfolgt sehr rasch. Appliziert man z.B. einem Hund via Magensonde markiertes Acetat, so kann man bereits wenige Minuten danach markiertes freies Cholesterin in seinem Serum nachweisen (21, 67). In den folgenden Stunden nimmt dann die Aktivität weiter zu, ohne daß dabei das Gesamtcholesterin verändert wird. Im gleichen Zeitraum ist der Gehalt des Plasmas an markiertem freiem Cholesterin ebenso groß wie in der Leber (21). Es muß also ein Austausch zwischen Lebercholesterin und Blutcholesterin erfolgt sein. Den Beweis dafür erbrachten GOULD und Mitarbeiter in Versuchen am Menschen mit C^{14} -Carboxyl-markiertem Natriumsalz (68). GOULD konnte zeigen, daß in etwa einer Stunde das gesamte markierte Lebercholesterin mit entsprechen-

den Mengen Plasmacholesterin ausgetauscht wird.

Insgesamt werden bei einem Menschen von 70 kg Körpergewicht etwa 0,6 - 0,87 g unverestertes Cholesterin in einer Stunde in beiden Richtungen ausgetauscht. Die nach Gaben von C^{14} -Acetat ermittelte Aktivität des veresterten Cholesterins im Blutplasma erreicht ihr Maximum wesentlich später als das freie Cholesterin (21, 67). Demnach wird zunächst freies Cholesterin synthetisiert, erst dann erfolgt die Veresterung.

Als Maß für die umgesetzte Cholesterinmenge hat man die Halbwertszeit gewählt. Sie ist die Zeit, in der die Hälfte des gesamten Leber- und Plasmacholesterins im Intermediärstoffwechsel abgebaut und resynthetisiert wird (21, 38, 64, 67). Beim Menschen beträgt die Halbwertszeit für Plasmacholesterin 6 - 8 Tage (41, 67).

Als Maß für den Umsatz des gesamten Körpercholesterins wurde international die Formel Halbwertszeit $\times 1,45$ festgelegt. Sie beträgt beim Menschen 12 Tage (39, 67). Aus den Ergebnissen der beschriebenen Isotopenversuche läßt sich somit die Größe der endogenen Cholesterinsynthese auf 1,5 bis 2 g pro Tag als Durchschnittswert errechnen.

C. AUSSCHEIDUNG

Im Jahre 1862 isolierte A. FLINT ein Sterin aus den menschlichen Faeces, das er als Alkohol identifizierte und dem v. BRODZYSKI 1900 den Namen Koprosterin gab (12). BRODZYSKI beobachtete auch, daß oral gegebenes Cholesterin mit den Faeces als Koprosterin ausgeschieden wurde. Heutige Isotopen- und in-vitro-Versuche konnten diese Beobachtung bestätigen, und es gelang, den Ausscheidungsweg in seinen wichtigsten Phasen zu verfolgen.

Mit der Galle gelangen täglich bis zu 2 g Cholesterin aus dem Blutplasma und der Leber in den Dünndarm. Etwa $\frac{3}{4}$ des Gallecholesterins werden über den enterohepatischen Kreislauf wieder rückresorbiert (2, 3, 21, 22, 64, 67) und stehen dem Körper für Umbauprozesse zur Verfügung, während der Rest im Dickdarm durch bakterielle Reduktion via Koprostanon in Kopro-

sterin umgewandelt wird. Auch Dihydrocholesterin, das in den Körperzellen durch Hydrierung von Cholesterin entsteht und im Körper ständig in kleinen Mengen vorhanden ist, wird mit der Galle sezerniert. Da es dem Koprosterin isomer ist, kann man es als Abbauprodukt des Zellcholesteins betrachten. Im Darm wird Dihydrocholesterin nicht weiter abgebaut und gelangt mit dem Koprosterin zur Ausscheidung (23, 28).

Neben diesem wesentlichsten Ausscheidungsweg Galle-Darmtrakt ist der Cholesteringehalt des Harns unter normalen Bedingungen zu vernachlässigen. Die Niere spielt also keine bedeutende Rolle bei der Cholesterinausscheidung. Nur bei gestörtem Eiweiß-Stoffwechsel - z.B. bei der sogenannten Lipoidnephrose - kann die renale Ausscheidung von Cholesterin beträchtlich ansteigen (21). Dagegen werden mit dem Schweiß täglich etwa 0,1 bis 0,2 g Cholesterin ausgeschieden (4, 22).

III. CHOLESTERIN IM BLUTPLASMA

Von dem gesamten im Blut vorhandenen Cholesterin liegen etwa 25 - 30 % in freier Form vor, wonach sich der Quotient freies Cholesterin/Gesamtcholesterin zwischen 0,24 und 0,32 bewegt (2, 3, 12, 22, 67). Dagegen sind 70 - 80 % des Gesamtcholesterins mit ungesättigten Fettsäuren verestert, von denen der größte Teil - ca. 50 % - auf Linolensäure, der Rest vorwiegend auf Öl- und Palmitinsäure entfällt (3, 65).

Während die einzelnen Werte für freies und verestertes Cholesterin schon unter normalen Bedingungen großen Schwankungen unterworfen sind, besteht ein recht stabiles Verhältnis zwischen freiem- und Estercholesterin. Auf Grund der Stabilität gewinnt dieser sogenannte Cholesterinquotient, der innerhalb derselben Tierart gleichbleibend, bei den einzelnen Spezies aber verschieden ist (3), heute mehr und mehr diagnostische Bedeutung. So beschreibt BÜRGER (20) bereits im Jahr 1928 den sogenannten Estersturz - also eine Verminderung der Cholesterinester zugunsten des ungebundenen

Cholesterins - im Zusammenhang mit Lebercirrhosen und cholämischen Lebererkrankungen.

Die relative oder absolute Verminderung der Cholesterinester kann somit oft zu einer Umkehrung des Quotienten führen, der normalerweise beim Erwachsenen 1 : 3, und beim Kind 1 : 4 beträgt. Der Grund für eine verminderte Esterbildung liegt nicht - wie BÜRGER annahm - in einer mangelhaften Veresterung innerhalb der Leber, sondern ist wahrscheinlich auf eine herabgesetzte Resorption von Neutralfetten bzw. Fettsäuren zurückzuführen.

Der größte Teil des freien und veresterten Cholesterins kreist im Blut an Serum-Eiweißkörper gebunden. Dabei entfallen auf die Globuline 3mg% des freien und 26 mg% des veresterten Cholesterins, auf die Albumine 13 mg% des freien und 56 mg% des Estercholesterins (3, 22, 25, 67).

Die Lipoproteide erweisen sich also als Transportmedium der Lipide, insbesondere des Cholesterins. Bezogen auf die Gesamtcholesterinmenge wandern dabei 75 % des Cholesterins in der Beta-Lipoproteidfraction und nur 25 % werden als Alpha-Lipoproteid transportiert.

A. NORMALWERTE

Wie man aus den stark voneinander abweichenden Literaturangaben über die physiologischen Normalwerte entnehmen kann, ist der Cholesteringehalt des Plasmas bzw. Serums großen Schwankungen unterworfen. Besondere Bedeutung mißt man dabei der oberen Grenze der Norm bei - von den verschiedenen Autoren zwischen 200 und 300 mg% angegeben -, da man in ihr den Übergang zu pathologischen Cholesterinwerten zu sehen glaubt. Die untere Normgrenze wird durchschnittlich mit 130 mg% angegeben, einem Wert, dessen klinisch diagnostische Bedeutung weit hinter der der oberen Grenze zurücksteht, da man klinisch in einem hypocholesterinämischen Serum bis heute noch keinen pathologischen Faktor sieht.

Zur Errechnung des Normalbereiches geht ZÖLLNER (1) von den Ergebnissen entsprechender Untersuchungen Gesunder aus. Eingetragen in ein Koordinatensystem folgt die Häufigkeit der Einzelwerte einer Gauß'schen Kurve, aus der man Mittelwert und Normalgrenzen ableiten kann. Unter der Voraussetzung einer genügend großen Zahl von Untersuchungen läßt sich also der Normbereich ziemlich sicher festlegen (1). Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß individuelle Schwankungen geringeren Grades - hervorgerufen durch Rasse, Geschlecht, Körperkonstitution, ovariellen Zyklus, psychische Affekte oder körperliche Arbeit (6) - mit erfaßt werden, was bei Einzeluntersuchungen nur in geringem Maße möglich ist. Die Streuung, d.h. die Breite der Gauß'schen Kurve nimmt jedoch beträchtlich zu, wenn man den Einfluß von Alter und Ernährung bei der zu untersuchenden Gruppe unberücksichtigt läßt. In einem solchen Fall würde der Normalbereich eine obere Grenze erreichen, die unter klinischen Voraussetzungen bereits im empirisch festgelegten Bereich des Pathologischen liegt, da sowohl Lebensalter als auch Ernährungsweise die wohl größten physiologischen Schwankungen der Serumcholesterinwerte hervorrufen. Man müßte also, um wissenschaftlich verwertbare Grenzen des Normalbereiches festlegen zu können, die Bestimmungen an großen Gruppen gleichen Lebensalters, gleicher Diät und möglichst auch gleichen Geschlechts durchführen; unter Bedingungen also, die nur in den seltensten Fällen gegeben sind. Für eine statistische Festlegung der Normalwerte für Cholesterin innerhalb großer Bevölkerungsschichten oder Rassen wird diese von ZÖLLNER angegebene Methode angewendet werden können, da man hierbei alle Faktoren, die die Cholesterinwerte physiologischerweise beeinflussen, nicht zu berücksichtigen braucht.

Für die Klinik empfiehlt es sich aber, mit kleineren Gruppen unter möglichst konstanten Bedingungen zu arbeiten, aus den sich ergebenden Resultaten die Durchschnittswerte zu errechnen und damit die diagnostisch wichtige obere Grenze der Norm festzulegen.

B. BEEINFLUSSUNG DER NORMALWERTE durch

1. Lebensalter und Geschlecht

Um den Einfluß von Lebensalter und Geschlecht auf den Serumcholesteringehalt darzustellen, wurden in verschiedenen Ländern Durchschnittswerte innerhalb großer Bevölkerungsgruppen errechnet.

Von der Vielzahl der Versuche, deren Ergebnisse nur in geringem Maße voneinander abweichen, sei die Arbeit von KEYS und Mitarb. herausgegriffen (29). KEYS fand nach Untersuchungen von 1492 Männern einen Anstieg des Cholesterinspiegels auf 177 mg% in der Altersgruppe 17 bis 25 Jahre, auf 249 mg% bei 45 - 55jährigen. Bei 60 - 78jährigen sank der Durchschnittswert wieder auf 277 mg% ab.

Die Abweichungen von diesen Ergebnissen erwiesen sich als äußerst gering. So erreichten bei allen Altersstufen über 35 Jahren nur 1 % die Höhe von 300 mg%, über 45 Jahren nur 1 % die Höhe von 320 mg% und zwischen 45 und 60 Jahren nur 5 % Werte um 300 mg% (29, 67).

In Übereinstimmung aller derartiger Versuchsergebnisse läßt sich die sichere Aussage machen, daß bei Männern der Cholesterinspiegel bis zum 6. Lebensjahrzehnt eine etwa gradlinige ansteigende Tendenz zeigt, zwischen 55 und 60 Jahren sein Maximum erreicht und in höherem Alter wieder leicht abfällt (29, 43, 67, 69). Für die Durchschnittswerte bei Frauen gelten annähernd die selben Verhältnisse, nur setzt der Anstieg der Kurve etwa 5 - 7 Jahre später ein, verläuft bis zur Mitte des 5. Lebensjahrzehnts steiler als die des Mannes und liegt in den folgenden Jahren durchschnittlich höher (43, 67).

2. Lebensstandard

Auffällig sind die Differenzen der Normalwerte zwischen Völkern mit hohem und niedrigem Lebensstandard. Alle bisher verfügbaren Untersuchungsergebnisse zusammenfassend, kann gesagt werden, daß der durchschnittliche Serumcholesteringehalt mit höherem Lebensstandard ansteigt.

Einen Beweis erbrachte SCHETTLER, als er in den Nachkriegsjahren 1947/49 Blutcholesterinmessungen an einer großen Gruppe der Westdeutschen Bevölkerung durchführte (27). Danach lag der Durchschnittswert für Plasmacholesterin in den Jahren mangelhafter Ernährung und erhöhter körperlicher Beanspruchung erheblich niedriger als in den Jahren 1950 - 1955. SCHETTLER bezog diese niedrigen Werte nicht auf eine verminderte Cholesterinaufnahme mit der Nahrung, sondern auf eine Verschlechterung der allgemeinen Stoffwechsellaage, wodurch die Cholesterinsynthese erheblich eingeschränkt wird. Die Verbesserung der Ernährungslage und der damit verbundene Anstieg der Blutcholesterinwerte hat die Annahme bestätigt und die Bedeutung der alimentären Kalorienzufuhr für die Regelung des Cholesterinspiegels in den Vordergrund gerückt (21, 27).

IV. FUNKTION

Von den unterschiedlichen Funktionen des Cholesterins seien hier nur die vier wichtigsten erwähnt, um zu zeigen, daß es sich bei dieser Substanz nicht - wie vielfach geglaubt - um einen lästigen Schlackenstoff handelt, sondern um ein Produkt von großer physiologisch-chemischer Bedeutung.

A. CHOLESTERIN ALS VORSTUFE von

1. Gallensäuren

Der Zusammenhang des Cholesterins mit körpereigenen Stoffen zeigte sich erstmals rein zufällig bei einer Untersuchung des Gallenfarbstoffes. HANS FISCHER (16) isolierte dabei aus Gallensteinen eine Säure, die er Lithocholsäure nannte (lithos=Stein), und die, wie das Cholesterin, eine sekundäre Hydroxylgruppe und dasselbe Verhältnis Kohlenstoff/Wasserstoff aufwies. Diese Tatsache zusammen mit dem gemeinsamen Vorkommen in Gallensteinen erbrachte die Erkenntnis, daß auch Gallensäuren eine sterinähnliche Struktur aufweisen,

also mit dem Cholesterin nahe verwandt sind. BLOCH und Mitarb. (65, 67), sowie BERGSTRÖM haben in eindrucksvollen Experimenten mittels C^{14} -Acetat bewiesen, daß nicht nur eine Verwandtschaft des Cholesterins zu den Gallensäuren besteht, sondern daß jene - in erster Linie Cholsäure - direkt aus Cholesterin gebildet werden (13, 57).

So konnten schon vier Stunden nach Einverleibung markierten Cholesterins Gallensäuren mit radioaktivem Kohlenstoff nachgewiesen werden (64). In quantitativer Hinsicht erwiesen sich bei derartigen Experimenten die Gallensäuren als wichtigstes Abbauprodukt des Cholesterins (57).

2. Sexualhormonen

Mit Hilfe der Isotopentechnik ließ sich nachweisen, daß sich Progesteron, Östrogene und Hormone der Nebennierenrinde ebenfalls von Cholesterin ableiten (8). Eine bedeutsame Tatsache ist hierbei, daß sowohl in den Testes und Ovarien als auch in der NNR, also in den wichtigsten sterinbildenden Organen, hohe Konzentrationen von Cholesterin gefunden werden (2, 8), was als eine gewisse Speicherung für den Fall höheren Bedarfs anzusehen ist.

3. Vitamin D

Auch in den Zellen der Haut wird Cholesterin gebildet und fungiert hier als ein Vorläufer des antirachitischen Vitamins D. Jedoch ist es hier nicht das Cholesterin selbst, sondern vorwiegend sein Derivat 7-Dehydrocholesterin, das durch Ultraviolettbestrahlung in Calciferol übergeht (2, 23).

B. CHOLESTERIN ALS ANTIHÄMOLYSIN UND INFEKTIONSSCHUTZSTOFF

Als vierte wichtige biochemische Funktion sei noch erwähnt, daß das Cholesterin dazu beiträgt, die roten Blutkörperchen vor der Einwirkung von Giften zu schützen (3, 26, 23). Seit langem war bekannt, daß Saponine, z.B. Digitoxin, die Lyse der Erythrocyten bewirken können. RANSON fand 1901, daß ein

Zusatz von Cholesterin die hämolytische Aktivität einer Saponinlösung dadurch aufheben kann (12), daß sich jenes mit Saponin zu unlöslichen Komplexen verbindet und z.B. als Cholesterindigtonid ausfällt (2, 12, 66).

Analog zu diesem Vorgang erhält das Cholesterin als Antitoxin und Antiinfektionsstoff große Bedeutung, da es in der Lage ist, Bienen-, Kreuzspinnen-, Schlangen- und Bakteriengifte in ihrer hämolytischen Eigenschaft zu inaktivieren (12).

Diese Beobachtung, nämlich daß die antihämolytische Aktivität des Plasmas bei Hypercholesterinämien gesteigert ist, läßt die Vermutung zu, daß die Cholesterinkonzentration in einer gewissen Relation zum Schweregrad bestimmter Intoxikationen steht (66).

V. HYPERCHOLESTERINÄMIE

Störungen im menschlichen Stoffwechselgeschehen gehen oft mit einer Erhöhung des Serum- bzw. Plasmacholesterinspiegels einher. Wir kennen heute eine Reihe von Krankheiten, bei denen eine Hypercholesterinämie als differentialdiagnostisch wichtiges Symptom in Betracht gezogen werden muß, doch ist es umgekehrt nicht möglich, allein mit der Höhe der Cholesterinwerte ein bestimmtes Krankheitsbild in seiner Ätiologie zu erklären.

A. FAMILIÄRE IDIOPATHISCHE XANTHOMATOSE

Die einzige Ausnahme von dieser Regel ist die familiäre idiopathische hypercholesterinämische Xanthomatose; eine unregelmäßig dominant vererbte Krankheit (49), deren Ursache in einer abnorm gesteigerten Cholesterinsynthese zu liegen scheint. Wodurch die Synthesesteigerung jedoch eingeleitet bzw. aufrechterhalten wird, ist unklar. Meinungen, nach denen der erhöhte Plasmacholesteringehalt durch eine verminderte Ausscheidung durch die Leber bedingt sei, wurden verworfen, da das Organ bei allen Patienten intakt blieb (23), abgesehen von den äußerst seltenen Fäl-

len einer xanthomatösen biliären Lebercirrhose.

Im Blut finden sich bei diesem Krankheitsbild Gesamtcholesterinwerte zwischen 250 mg% und 800 mg%, wobei der Cholesterin/Cholesterinesterquotient jedoch normal bleibt (6, 21, 23, 49).

Infolge der ständig erhöhten Blutcholesterinwerte kommt es zu einem vermehrten Einstrom von Cholesterinestern in bestimmte Zellen mesenchymaler Herkunft (21, 23). Da diese Zellen nicht oder nur in geringem Ausmaß imstande sind, Cholesterin wieder abzubauen, resultiert eine Cholesterinspeicherung. Im histologischen Bild zeigen sich vakuoläre Veränderungen, die solchen Zellen den Namen "Schaumzellen" einbrachten.

Klinisch manifestieren sich derart entstandene Xanthome als Xanthelasmae der Augenlider, als tuberöse Xanthome an Ellenbogen, Knien und Fersen, manchmal auch an Rücken und Händen, oder als Sehnenxanthome an den Streckseiten der Hände und Fingergrundgelenke (49). Prognostisch schlecht zu bewerten sind Xanthome unter der Intima der großen Gefäße und der Koronargefäße - hier Atherome genannt - seltener auch an Endocard und Herzklappen (21, 23, 25). Diese pathologischen Veränderungen führen oft schon in jungem Alter zu schweren Atherosklerosen mit ihren Folgen.

B. CHOLESTERIN UND DIABETES MELLITUS

Im Gegensatz zur idiopathischen Xanthomatose, die man hinsichtlich ihrer Pathogenese als eine primäre Hypercholesterinämie bezeichnen kann, fällt der Diabetes mellitus in die Gruppe der sekundären Hypercholesterinämien, da hier die erhöhten Plasmawerte nicht Ursache, sondern Folge einer anderen Stoffwechselanomalie sind.

1. Cholesterinsynthese unter Insulinmangel

Die unter Insulinmangel stark eingeschränkte Verwertung der Glukose bedeutet für den Körper den Verlust einer wichtigen Energiequelle. Zur Kompensation des so entstandenen Energiedefizits werden aus den Fettdepots freie Fettsäuren in erhöhter Menge via Blut in die Leber transportiert, wo

sie über die Beta-Oxydation zu Acetyl-CoA abgebaut werden (48, 51, 55, 67). Die aktivierte Essigsäure stellt als zentraler Stoffwechselfaktor auch die Ausgangssubstanz für die Synthese von Fetten aus Fettsäuren dar. Es bestünde beim Diabetes mellitus also durchaus die Möglichkeit, aus dem Überangebot von Acetyl-CoA wiederum Fettsäuren zu synthetisieren, zumal bekannt ist, daß die Beta-Oxydation ein in allen Stufen reversibler Prozeß ist (48). Die Fettsäuresynthese ist jedoch unter Insulinmangel stark eingeschränkt, da - nach Untersuchungen von LYNEN und CHAIKOFF (55) - das dazu notwendige reduzierte Triphosphor-pyridin-nukleotid (TPN) nicht mehr in ausreichendem Maße gebildet werden kann. Damit kann sich auch der Umsatz des Acetyl-CoA in Fettsäuren nicht mehr in vollem Umfang vollziehen (48, 51, 54, 55).

Unter normalen stoffwechselphysiologischen Bedingungen wäre der Körper nun in der Lage, auch das vermehrte Angebot von Acetyl-CoA im Zitronensäurezyklus zu CO_2 und H_2O abzubauen. Insulinmangel blockiert jedoch auch diesen Weg, weil die aus dem Kohlenhydratabbau stammende Oxalessigsäure nicht in ausreichender Menge verfügbar ist, um die Kondensation zu Zitronensäure zu ermöglichen (55, 67). Daraus muß zwangsläufig ein "Stau" von Acetyl-CoA resultieren. In der Leber wird dieser Überschuß entweder in Acetessigsäure umgewandelt, oder es entsteht durch Hydrierung die β -Oxybuttersäure, durch Karboxylierung Azeton (67).

Die dritte Möglichkeit, das Acetyl-CoA weiter abzubauen, besteht in einer gesteigerten Cholesterinsynthese, die infolge ihres geringen Energiebedarfes dem Abbau des Acetyl-CoA den "geringsten Widerstand" entgegensetzt. Der Syntheseweg des Cholesterins läuft im Gegensatz zu dem der Fettsäuren über freie Acetessigsäure, die auch ohne mehrfache Aktivierung in vollem Umfang als Substrat für die Cholesterinsynthese gelten kann. Durch enzymatische Kondensation mit einem weiteren Molekül aktiven Acetats entsteht dann die HMG, die nach Dekarboxylierung und Wasserabspaltung in einem mehrere Zwischenstufen durchlaufenden Prozeß zu Cholesterin abgebaut wird (s.Schema auf Seite 14).

Abgesehen von der Primärreaktion bedarf der gesamte Prozeß keiner zusätzlichen Aktivierung durch Coenzym A (19). Günstig für den Ablauf der Synthese wirkt sich weiterhin ihr Bedarf an Hydrierungswasserstoff aus, der weit geringer ist als der der Fettsäuresynthese. Der oben dargestellte Mangel an TPN bedeutet also keine Hemmung der Cholesterinsynthese.

Dieser wenig energieverbrauchende Vorgang, der ohnehin schon von der im diabetischen Organismus vermehrt anfallenden Acetessigsäure ausgeht, erklärt die Tatsache, daß beim unbehandelten Diabetes stets erhöhte Plasmacholesterinwerte gefunden werden.

Ein direkter quantitativer Zusammenhang zwischen Blutzucker und Blutcholesterin läßt sich jedoch nicht mit Sicherheit angeben, obwohl bei Kenntnis der Stoffwechselvorgänge in der diabetischen Leber mit Erhöhung der Blutzuckerwerte auf einen Anstieg des Cholesterins geschlossen werden darf. Inwieweit jedoch das vermehrt gebildete Cholesterin am Gesamtumsatz des Körpers beim Diabetes mellitus beteiligt ist, ist bis heute noch unklar.

2. Diabetische Angiopathien

Die ältere Auffassung, daß das beim Diabetes vermehrt auftretende Cholesterin entscheidende Ursache der spezifischen diabetischen Angiopathien sei, ist durch neuere pathologisch-anatomische Untersuchungen widerlegt worden. Danach muß einer Cholesterineinlagerung in die Gefäßwand eine Schädigung der Intima vorausgegangen sein, die beim Diabetes in erster Linie mit der gestörten Stoffwechsellaage der Gefäßwandzellen zu begründen ist. Auch der Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes in Richtung Acidose wird eine gefäßschädigende Wirkung zugesprochen.

Was die biochemische Zusammensetzung der atheromatösen Gefäßwand betrifft, zeigen sich nur geringe Unterschiede zur Atherosklerose des Nicht-Diabetikers.

So fanden HENDERATH und WIEZEL in den atherosklerotischen Plaques der Aorta bei Diabetikern mehr Cholesterinester und Phosphorlipide, hingegen bei Nicht-Diabetikern mehr Neutralfette (18). Im Gegensatz zu anderen Lipiden - wie z.B. Xerophilin und Lecithin- und den Monopolysacchariden, die bei Kapillarsklerosen an Auge und Niere die Hauptrolle spielen, tritt das Cholesterin bei der diabetischen Angiopathie weit in den Hintergrund. Beim heutigen Stand der Forschung auf diesem Gebiet kann man dem Cholesterin jedenfalls weder einen ätiologischen noch einen diagnostischen Wert beimessen.

9. CHOLESTERIN UND ATHEROSKLEROSE

Da bei nachgewiesener Atherosklerose, insbesondere bei Koronarsklerosen, sehr oft erhöhte Blutilipidwerte gefunden werden, da Bronzemannscler, die mit einer Hypercholesterinämie einhergehen, oft zu frühen und schweren Atherosklerosen und Koronarsklerosen führen (6, 67), und da man histologisch stets Cholesterin und Cholesterinester in atherosklerotischen Gefäßwänden findet, glaubte man bis vor einigen Jahren, erhöhte Blutcholesterinwerte in kausalem Zusammenhang mit dem Atherosklerosefall der Gefäße bringen zu müssen. Diese Annahme wurde entscheidend gestützt durch Ergebnisse von Cholesterinfütterungsversuchen.

1. Lipideinlagerungen in die Gefäßwand

Die neuere Forschung hat jedoch ergeben, daß nicht das Cholesterin allein, sondern auch der gesamte Lipidstatus des Blutes für die Entstehung und Ausbildung einer Atherosklerose von entscheidender Bedeutung ist. Verschiedenen sind hingegen auch heute noch die Ansichten über die Art des Einflusses der Blutilipide. So gibt es mehrere Theorien, die sich entweder auf Konzentrationsunterschiede einzelner Lipidanteile - z.B. Cholesterin - stützen, oder von veränderten Relationen der Serumlipide bzw. quantitativen und qualitativen Veränderungen der Lipoproteidmoleküle ausgehen.

Als Beispiel seien hier nur die Phosphatide angeführt, denen eine lösungsstabilisierende Rolle gegenüber dem Plasmacholesterin zugeschrieben wird. Nach AHRENS und KUNKEL soll eine relative Konzentrationsabnahme der Plasmaphosphatide die Cholesterinablagerung in der Gefäßwand begünstigen (73). Diese Annahme stimmt auch mit neueren Beobachtungen überein, nach denen bei gesicherter Atherosklerose die Prozente der Gesamtphosphatide, bezogen auf die Gesamtlipide, um mehr als die Hälfte abnehmen, während der Prozentsatz des Cholesterins, ebenfalls bezogen auf die Gesamtlipide, auf fast das Dreifache ansteigt (64, 70). Dem Phosphatid/Cholesterin-Quotienten - auch lipolytischer Quotient genannt - scheint danach eine gewisse Bedeutung in diagnostischer Hinsicht zuzufallen. Jedenfalls erkennt man hieraus, welche Rolle den Phosphatiden - und wahrscheinlich auch anderen Lipiden - im Rahmen der funktionellen Einheit des Lipidgefüges zukommt. Fallen diese, als Cholesterinschutzstoffe zu bezeichnenden Lipide unter pathologischen Bedingungen aus, kommt es zur Einlagerung von Cholesterin in die vorgeschädigte Gefäßwand, woraus das klinisch-pathologische Bild der Atheromatose resultiert.

a. Tierexperimentelle Atherosklerose

Schon 1913 beschrieb ANITSCHKOW (71) Hypercholesterinämien von 300 % gegenüber der Norm, die er beim Kaninchen nach oraler Applikation von 0,8 - 2 g Cholesterin pro Tag erzeugen konnte. Andere Autoren bestätigten diese Beobachtung und konnten zeigen, daß sich nach längerer alimentärer Hypercholesterinämie schwere und schwerste Atherosklerosen manifestierten (7, 12, 23, 31).

Diese mittels Erhöhung des Plasmacholesterinspiegels erzeugte Gefäßwandschädigung bei Tieren läßt sich jedoch in ihren Schlußfolgerungen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Zwar zeigt die experimentelle Atherosklerose bezüglich der histochemischen Zusammensetzung der entstandenen Plaques gewisse Ähnlichkeiten zu der des Menschen, doch es bestehen wesentliche Unterschiede hinsichtlich Morphologie und Lokalisation der Gefäßläsionen. Weiterhin wird bei diesen

Experimenten mit extrem hohen Dosen gearbeitet, die neben einer starken Hypercholesterinämie zu excessiven Ablagerungen führen. Um aber die erhaltenen Ergebnisse auf den Menschen übertragen zu können, müßte man in erster Linie die den Tieren verfütterte Menge zum Cholesteringehalt der menschlichen Nahrung in Beziehung setzen. Danach müßte der Mensch 10 - 15 g Cholesterin täglich alimentär aufnehmen und resorbieren. Normalerweise nimmt aber der Mensch nur 0,7 - 0,9 g mit der Durchschnittskost auf und resorbiert lediglich 30 % davon (67). Bei einer Versuchsdauer von etwa 20 Wochen würden diese großen Mengen bereits Intoxikationen hervorrufen, die dann die wahre pathogenetische Rolle, die dem Cholesterin zufallen mag, verschleiern würden.

Ein Analogieschluß vom Tierexperiment zum Menschen darf also nicht ohne Kritik gezogen werden, obwohl das Experiment wertvolle Hinweise auf die Pathogenese der Atherosklerose schlechthin geliefert hat.

b. Alterungsvorgänge

Ebenso wie mit fortschreitendem Alter die Serumcholesterinwerte ansteigen, nimmt auch physiologischerweise der Lipidgehalt kontinuierlich zu, doch sind die erhöhten Serumwerte nicht mit der vermehrten Einlagerung von Cholesterin in die Gefäßwand proportional (6, 47, 64, 69). Während in gealterten, aber mikroskopisch atherosklerosefreien Aorten der Gesamtcholesteringehalt um drei- bis fünffach gegenüber der Jugend vermehrt ist, hat sich in der gleichen Zeitspanne der Plasmacholesteringehalt um kaum das Doppelte erhöht (64, 69). Quantitative Untersuchungen an Aortenwänden haben ergeben, daß der im Lauf des Lebens progredient eintretende Anstieg des veresterten Cholesterins den Anstieg des freien Cholesterins weit übertrifft (6, 47, 64). Die Gefäßwand scheint also im Alter eine zunehmende Lipidaffinität zu besitzen, die nach HEVELKE (69) eher Ausdruck einer physiologischen Fettspeicherung als der früher angenommenen fettigen Degeneration ist.

c. Pathologische Infiltration

Da es heute noch nicht bewiesen ist, daß Lipide eine örtliche, morphologisch faßbare Wirkung auf die Gefäßwand ausüben (6), müssen andere Ursachen in Betracht gezogen werden, die die Gefäßwand schädigen und somit die Voraussetzung für eine Lipidablagerung schaffen.

Neben der mechanischen Beanspruchung der Gefäße bei langanhaltender Hypertonie oder entzündlichen Veränderungen der Endothelien, scheint ein gestörter Wandstoffwechsel der wichtigste Faktor bei der Beurteilung der pathogenetischen Vorgänge einer Atherosklerose zu sein.

Bei optimaler Versorgung mit allen lebensnotwendigen Nähr- und Wirkstoffen vermag nämlich die Gefäßwand auch ein erhöhtes Angebot an Serumlipiden glatt umzusetzen (64), denn auch unter nicht-pathologischen Bedingungen gelangen Plasmabestandteile durch die Endothelmembran in die interstitiellen Räume der Wand (HUEPER, 72). Der Grad dieser "physiologischen Diffusion" wird aller Wahrscheinlichkeit nach von dem Enzymsystem der Wandzellen gesteuert, dem neben einer ortsständigen Lipidsynthese - also auch Cholesterinsynthese aus Acetat - die Regulierung der Permeabilität der Intima für Lipide obliegt (64, 67, 72, 74).

Erst wenn auf Grund einer generalisierten oder lokalen Stoffwechselstörung der Eigenstoffwechsel der Gefäßwand, und damit ihr physiologischer Abwehrmechanismus, eingeschränkt wird oder zum Erliegen kommt, können Cholesterin - relativ mehr freies als verestertes - Phospholipide und Triglyceride ungehindert in und durch die Intima diffundieren, sich ablagern und die später sklerosierenden Atherome bilden.

Bezüglich des Cholesterins als eventuellen atherogenen Faktor entwickelte HUEPER (72) eine Theorie, nach der die Atherosklerose durch Ausfällung eines Cholesterinfilms auf das Endothel eingeleitet wird, wodurch die Permeabilität für Sauerstoff und Dextrose behindert wird. Auf dem Boden

einer Anoxie entsteht dann ein Intimaschaden, der die Voraussetzung für die Lipideinlagerung schafft. Durch intravenöse Injektion von Polyvinylalkohol und Methylcellulose konnte HUEPER ähnliche Gefäßläsionen hervorrufen wie mit Cholesterinfütterung, da Polyvinylalkohol die Erythrozyten als feindisperse Emulsion umgibt und sich auf das Endothel der Intima niederschlägt.

Aus der Übereinstimmung der histologischen Bilder kommt HUEPER zu dem Schluß, daß primär eine auf einer Hypercholesterinämie beruhende Anoxie und sekundär Lipid- und Zellinfiltrationen auch für die Atherosklerose des Menschen pathogenetisch eine Rolle spielen.

Diese Theorie HUEPERs ist bisher die einzige, die das Cholesterin primär für die Ätiologie einer Atherosklerose verantwortlich macht. Alle anderen Theorien, sei es die der Mucopolysaccharidakkumulation in der Gefäßgrundsubstanz (MOON und RINEHART 1952), der intramuralen fettigen Degeneration oder der Infiltration makromolekularer Plasmabestandteile (HUEPER 1942), sehen das Cholesterin erst dann als pathogen bzw. sklerogen an, wenn es sich als Ablagerung im bereits vorgeschädigten kardiovaskulären System manifestiert hat.

Eine Ausnahme bildet allein die xanthomatös bedingte Atherosklerose, bei der höchstwahrscheinlich nicht nur die Cholesterinsynthese der Leber, sondern auch aller anderen zur Cholesterinsynthese befähigter Zellen - so auch der Gefäßwand - derart gesteigert ist, daß das Cholesterin nicht mehr in Lösung gehalten werden kann und in Form der beschriebenen Schaumzellen auskristallisiert.

Abgesehen von dieser Ausnahme scheint eine Hypercholesterinämie keine unbedingte Voraussetzung für die Ausbildung einer Atherosklerose zu sein. Das würde auch die Beobachtung erklären, daß man bei Patienten mit klinisch manifester Atherosklerose nur in etwa 70 % erhöhte Cholesterinwerte findet, denn die Höhe des Cholesterinspiegels im Blut, die durch das Zusammenspiel von endogener Synthese, Nahrungscholesterin, Abbau und Ausscheidung bestimmt wird, ist nicht repräsentativ für das Gesamtchole-

sterin des Körpers. Sie kann in der klinischen Diagnostik nur orientierend verwendet werden und Anlaß dafür geben, nach einer mit vermehrtem Serumcholesterin einhergehenden Krankheit zu forschen. Es ist also nicht möglich, aus der Höhe des Blutcholesterinspiegels bindende Schlüsse auf das Ausmaß einer Atherosklerose und damit auf die Therapie zu ziehen.

2. Beeinflussung von Cholesterinspiegel und Atherosklerose durch Schilddrüsenhormone

Obwohl mit Herabsetzung der allgemeinen Stoffwechselkapazität bei Hypothyreosen auch die Rate der Cholesterinsynthese eingeschränkt ist, findet man stets erhöhte Serumcholesterinwerte (21, 22, 36). Die Ursache wird heute darin gesehen, daß die Gesamtumsatzrate für Cholesterin stark herabgesetzt ist. Das betrifft in erster Linie die Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren, so daß unter hypothyreotischen Bedingungen die Bildung des wichtigsten Abbauproduktes des Cholesterins eingeschränkt ist und daraus ein Anstieg im Plasma resultiert (21, 38, 50).

Die Tatsache, daß bei Myxödem häufig Atherosklerosen auftreten, führte man früher auf den erhöhten Cholesterinspiegel zurück, doch hat es sich gezeigt, daß im Rahmen der intermediären Dysregulationen Gefäßschäden und Störungen im Serumlipid- und Lipoproteidstatus die hervorstechendsten pathogenetischen Merkmale für die Atherosklerose bei Hypothyreosen darstellen (6, 22).

So stellten SCHETTLER und BRÜCKEL (7) bei einem Mangel an Schilddrüsenhormon die primären Veränderungen der Stoffumsetzung in den Vordergrund. Auch die nachweisbar verlangsamte Lymphstromgeschwindigkeit mit ihren Auswirkungen auf den Stofftransport in die Arterienwand dürfte für die sich beim Myxödem entwickelnde Atherosklerose verantwortlich sein.

Aus allen bisher vorliegenden Befunden und aus eigenen Untersuchungen zog SCHETTLER (6) jedoch die Folgerung, daß nur bei chronischen Hypothyreosen bzw. bei Athyreosen das ständig

gestörte Lipidgefüge die Pathogenese einer Atherosklerose begünstigt.

Der enge Zusammenhang zwischen dem Gehalt des Blutes an Schilddrüsenhormonen und der Regulation des Cholesterinstoffwechsels zeigt sich auch in der Therapie angeborener oder erworbener Hypothyreosen. Durch Substitutionsbehandlung gelingt es, mit der Normalisierung des Hormonspiegels auch den Cholesterinumsatz in der Leber zu steigern und damit die Cholesterinwerte im Blut zu senken (6, 21, 22, 64, 38, 39, 50).

D. PRIMÄRE BILIÄRE- UND XANTHOMATÖSE LEBERCIRRHOSE

Den Verlauf der primären biliären Lebercirrhose, die vorwiegend das weibliche Geschlecht im mittleren Lebensalter befallt (108, 113), teilt KÜHN (113) in drei Stadien ein:

1. Präikterisches Stadium
2. Ikterisches Stadium
3. Stadium der Dekompensation.

Im ersten Stadium steht ein hartnäckiger Pruritus im Vordergrund, der allen weiteren Symptomen um Wochen bis Jahre vorausgehen kann. Weiterhin kommt es zu braunen Pigmentierungen an den belichteten Hautstellen.

Im Blut läßt sich ein Anstieg der Gallensäuren, der alkalischen Phosphatase und der Gesamtlipide beobachten, von denen die Phosphatide und das Cholesterin extrem hohe Werte erreichen können. Die Konzentration der Phosphatide liegt dabei höher als die des Cholesterins, so daß mit Fortschreiten der Krankheit der Phosphatid/Cholesterin-Quotient unter 1 absinkt (113, 109). AHRENS und KUNKEL (110) beobachteten bei 19 Fällen Phosphatidwerte zwischen 325 mg% und 1070 mg% bei Gesamtlipidwerten zwischen 386 mg% und 1538 mg%. Der höchste Gesamtcholesterinwert wurde von DYKE (111) mit 2575 mg% angegeben, wobei die Cholesterinesterquote zunächst normal blieb.

Trotz dieser starken Erhöhung der Gesamtlipide bleibt das Serum klar, weil es wenig Neutralfette aufweist und der hohe

Phosphatidspiegel ein natürliches Emulgierungsmittel im Serum darstellt (67, 108, 109, 110).

Diese blutchemischen Veränderungen erreichen ihre maximalen Werte im 2. Stadium, dessen Hauptmerkmale ein langdauernder Ikterus mit hohen Bilirubinwerten (direkt reagierend nach VAN DEN BERGH) und eine deutliche Vergrößerung der Leber und oft auch der Milz sind. In diesem Stadium erbringen die Leberfunktionsproben - z.B. Bromsulphaleinbelastung und zum Teil auch die Prothrombinbestimmung - deutlich pathologische Ergebnisse (113). Auch die Fähigkeit der Leberzelle, Cholesterin zu verestern, wird in zunehmendem Maße eingeschränkt, so daß die Cholesterinquote absinkt und sich im Serum relativ mehr freies als verestertes Cholesterin findet (67, 108).

Bioptisch erbrachte KÜHN (113) den für die primäre biliäre Lebercirrhose typischen histologischen Befund: "Es besteht ein chronischer Entzündungszustand im Bereich der präkapillären Gallengänge der Nahtstellen zwischen intralobulären und periportalengalleableitenden Systemen, übergreifend auf das Leberparenchym im Sinne einer Cholangio-Hepatitis. Bindegewebsvermehrung bis zum Vollbild der Cirrhose".

Ist die Cirrhose ausgeprägt, schließt sich das 3. Stadium der Dekompensation an, das mit allen Erscheinungsformen des portalen Hochdruckes einhergeht.

Überschreiten die Gesamtlipide im Verlauf der primären biliären Lebercirrhose Werte von 2000 mg%, so erfolgt die Ausbildung von tuberösen und planen Xanthomen der Haut. TANNHAUSER bezeichnet dieses Krankheitsbild als xanthomatöse biliäre Lebercirrhose. Klinischer Verlauf, biochemische Konstellation und histologische Leberveränderungen sind die gleichen wie bei der primären biliären Cirrhose.

Über die Ätiologie beider Formen besteht auch heute noch Unklarheit. KÜHN und Mitarbeiter (113) nehmen an, daß mit der Galle unbekannte exogene (z.B. im Rahmen einer Vergiftung) oder endogene toxische Substanzen ausgeschieden werden, die eine chronisch-obliterierende Cholangiolitis hervorrufen. Dadurch entsteht

eine Partialschädigung des Leberparenchyms, wodurch die gesunden Parenchymzellen zur vermehrten Bildung von Gallensäuren, Phosphatiden, Cholesterin und alkalischer Phosphatase angeregt werden. Außerdem sollen pathologische Lipide in der Leber gebildet werden, die das Fortschreiten des Parenchymschadens unterstützen (112, 113).

Diese Theorie konnte jedoch bisher nicht bestätigt werden, so daß die Frage nach der Ätiologie dieser infausten und gegen jede Therapie resistenten Krankheit heute noch unbeantwortet bleiben muß.

VI. MÖGLICHKEITEN EINER MEDIKAMENTÖSEN BEEINFLUSSUNG DES PLASMACHOLESTERINS

Angeichts der drohenden Gefahren, die eine Hypercholesterinämie vorwiegend für das Gefäßsystem mit sich bringt, ist man heute bestrebt, therapeutische Wege zu finden, den erhöhten Plasmacholesterinspiegel zu normalisieren. Da eine Erhöhung des Cholesterinspiegels jedoch fast ausschließlich mit einer Vermehrung der Gesamtlipide einhergeht, wird nur eine solche Therapie wirkungsvoll sein, die auch Einfluß auf den Gesamtlipidhaushalt nimmt.

Umbau, Abbau und Ausscheidung des Cholesterins betreffende Maßnahmen erwiesen sich bisher als ungeeignet, den Cholesterinanteil der Lipide zu senken, da diese Reaktionen stets im Zusammenhang mit anderen wichtigen Stoffwechselvorgängen gesehen werden müssen, die von einer Cholesterin-senkenden Therapie möglichst unbeeinflusst bleiben sollten.

Es bleibt nur noch die Möglichkeit, die Cholesterinsynthese zu blockieren, um eine gezielte Senkung des Plasmacholesterins zu bewirken. Hierbei liegt jedoch die Schwierigkeit darin, daß das Zusammenspiel von Enzymen und Metallionen im Verlauf der Cholesterinsynthese noch weitgehend unbekannt ist, so daß man sich weiterhin nur auf klinische oder experimentelle Beobachtungen verlassen kann, ohne einen Anhalts-

punkt für eine gezielte Blockierung der Synthese gefunden zu haben.

In folgenden Abschnitten sollen einige Möglichkeiten erörtert werden, mit denen man heute versucht, den Plasmacholesterinspiegel entweder durch Syntheseblockierung oder durch Beeinflussung des zirkulierenden Blutcholesterins zu senken.

A. HEPARIN

Die Wirkung des Heparins beruht auf der Freisetzung des sogenannten "Klärfaktors", der als ein Enzymsystem aufgefaßt werden kann, das spezifisch auf Triglyceride der Lipoproteide eingestellt ist, woher auch der Name Lipoproteidlipase abgeleitet wird.

Durch Einwirkung der Lipoproteidlipase werden mittels hydrolytischer Spaltung des Triglyceridanteils der Chylomikronen Fettsäuren und Glycerin freigesetzt (75). Dagegen greift das Enzym nicht die Cholesterinester und Phosphatidester an (23, 37, 76). Eine Klärung des Serums nach Heparingaben umfaßt zwar eine Senkung der Lipidwerte, was für die Therapie von Atherosklerosen oder idiopathischen Hyperlipämieen von Bedeutung ist, doch steht der Klärfaktor in nur sehr geringer Beziehung zur Höhe des Cholesterinspiegels (67, 77, 37).

Eine therapeutische Beeinflussung von Hypercholesterinämien ist demnach mit Heparin wenig erfolgreich.

B. ESSENTIELLE FETTSÄUREN

Man weiß heute noch sehr wenig darüber, welche Vorgänge im Wirkungsbereich der mehrfach gebundenen Fettsäuren (Polyensäuren) die Senkung der Blutlipide hervorrufen. In Betracht gezogen werden vor allem die Beziehungen zum Cholesterinstoffwechsel, da die Cholesterinester sehr polyensäurereich sind (6), und man daher annehmen muß, daß die essentiellen Fettsäuren für den ungestörten Transport des Cholesterins notwendig sind (25, 78).

Beobachtungen zeigen nun, daß es nach Gaben von mehrfach ungesättigten Fettsäuren - wie Linol- und Linolensäure, Öl- oder Palmitinsäure - zu einer Verminderung des Cholesterins kommt, wofür bisher die Erklärung gegeben wurde, daß die essentiellen Fettsäuren durch Esterbildung mit Cholesterin dessen Abtransport erleichtern (8, 6, 51, 52, 78). Diese Erklärung ist jedoch nicht fundiert.

Obwohl man nicht weiß, ob Polyensäuren primär am Cholesterinstoffwechsel angreifen, ob sie den Abbau steigern oder in Reaktion mit anderen Lipiden treten, wird der Cholesterinsenkung mittels essentieller Fettsäuren vom ernährungsphysiologischen Standpunkt weitgehende Beachtung geschenkt.

Von großem Interesse sind die Ergebnisse von Experimenten, die RUTSTEIN und Mitarb. (79) 1958 veröffentlichten. Kulturen von menschlichem Aortengewebe, das bei Operationen von Patienten mit einer Aortenmißbildung gewonnen wurde, zeigten in Cholesterinspeicherungsversuchen eine wesentlich geringere intracelluläre Cholesterinablagerung, wenn der Nährflüssigkeit, die menschliches Blutserum enthielt, außer Cholesterin noch essentielle Fettsäuren - z.B. Linolsäure - hinzugefügt wurden. Die Cholesterinablagerung wurde hingegen beträchtlich gesteigert, wenn statt einer ungesättigten eine gesättigte Fettsäure - z.B. Stearinsäure - beigegeben wurde.

Diese Ergebnisse in Verbindung mit klinischen Untersuchungen an Atherosklerotikern und Patienten mit symptomatischer Hyperlipämie, bei denen sich nach Gaben von essentiellen Fettsäuren Kläreffekt und Cholesterinsenkung zeigten (78, 51, 65), ergeben die praktische Konsequenz, die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren zugunsten der Polyensäuren einzuschränken, auch wenn der Wirkungsmechanismus auf Serum- und Organlipide noch weitgehend ungeklärt ist.

C. TRIPARNOL (MER-29)

MER-29, ein dem Stilböstrol verwandtes Östrogen, ist in der Lage, das Serumcholesterin - vorwiegend bei hohen Ausgangswerten - drastisch zu reduzieren (6, 80). Es blockiert sehr spezifisch die letzte Stufe der Cholesterinsynthese - sowohl in der Leber als auch in extrahepatischen Geweben -, indem es die Hydrierung von Desmosterin in Cholesterin verhindert (6, 36). PORTMANN (80) gelang es, nach 3 - 5 Wochen mit einer cholesterinreichen Diät erzielte hohe Serumwerte mittels MER-29 um 29 - 62 % zu reduzieren. Nach Absetzen des Triparnols stiegen die Werte jedoch wieder an.

Da Triparnol die Cholesterinsynthese in ihrer nicht reversiblen Phase blockiert, resultiert eine Anhäufung von Desmosterin und eventuell auch anderer Zwischenprodukte im Blut (6, 36). Bevor man also Triparnol therapeutisch anwenden kann, muß erst geklärt werden, ob nicht durch die vermehrt auftretenden Sterine Nebenwirkungen auf den Gesamtstoffwechsel oder Intoxikationen hervorgerufen werden.

D. VANADIUM

Nach Beobachtungen von CURRAN und AZARNOFF kann dem Metall Vanadium eine spezifische Hemmwirkung auf die Biosynthese des Cholesterins zugesprochen werden (36, 82, 85). So zeigte CURRAN bereits 1954, daß Vanadium die Inkorporation C¹⁴-markierten Acetats in Cholesterin erheblich reduzierte (85). Obwohl der Wirkungsmechanismus noch nicht aufgeklärt ist, konnte man mit Hilfe der Isotopentechnik nachweisen, daß der Syntheseblock zwischen der Mevalonsäure und dem Squalen liegt, also noch in der reversiblen Phase der Biosynthese. Neben einer Senkung der Serumkonzentrationen des gesamten und veresterten Cholesterins stehen Experimente, die Vanadium eine gewisse Bedeutung für die Therapie von Atherosklerosen einräumen. An cholesteringefütterten Kaninchen ließ sich nach etwa 6-wöchiger Applikation von Vanadiumsalzen nicht nur eine Mobilisation von bereits abgelagertem Cholesterin aus der Aorta erzielen, sondern auch

eine verminderte Cholesterininfiltration nachweisen (82, 85).

Auch bei Patienten mit normaler Cholesterinkonzentration konnten CURRAN und AZARNOFF eine, wenn auch nur 20 %ige Senkung hervorrufen. Bei 6-wöchiger oraler Applikation waren keine Nebenwirkungen zu beobachten (82).

Nach den bisherigen Untersuchungen darf man dem Vanadium für die Therapie von Hypercholesterinämien und Atherosklerosen unter Umständen eine Bedeutung beimessen. Allerdings müssen vorher die biochemischen Reaktionen im einzelnen aufgeklärt werden.

E. ÄTHYLENDIAMINETETRAESSIGSÄURE (AeDTE)

AeDTE ist ein seit langem verwendeter Komplexbildner, dessen Calcium-Natrium-Salz ($\text{CaNa}_2\text{-AeDTE}$) vorwiegend zur Ausscheidung toxischer Schwermetalle benutzt wird. Besonders bei Bleivergiftungen konnten gute therapeutische Erfolge erzielt werden (87).

Obwohl die Therapie von Schwermetallvergiftungen mit AeDTE auf fundierten Kenntnissen über die Wirkungsweise des Chelatbildners basiert, weiß man sehr wenig über seinen pharmakologischen Effekt bei Abwesenheit exogener Metalle.

PERRY (83, 86, 88) wies vor einigen Jahren darauf hin, daß die Möglichkeit besteht, erhöhte Plasmacholesterinwerte mittels $\text{CaNa}_2\text{-AeDTE}$ zu senken. Er stützte seine Theorie auf Versuche an fünf hypercholesterinämischen Patienten, bei denen er nach intravenöser Injektion von 13 - 22g $\text{CaNa}_2\text{-AeDTE}$ über 5 - 8 Tage Senkungen der Cholesterinwerte um durchschnittlich 100 mg% erreichen konnte. Hingegen erwies sich die orale Applikation im selben Zeitraum als weniger wirksam, da nur 2 - 14 % der 42 g AeDTE im Gastrointestinaltrakt resorbiert wurden (86). Langzeitbehandlung mit oralen Dosen von 1g/die zeigten jedoch ähnliche Effekte wie kurzzeitige intravenöse Gaben, was PERRY an einer Gruppe atherosklerotischer Patienten demonstrieren konnte. Bei dieser Gruppe fiel der Durchschnittswert des Serumcholesterins von 278 mg% nach

64 Tagen auf 145 mg% und nach weiteren 28 Tagen auf 128 mg% ab (88).

Eindrucksvoll sind die Ergebnisse bei zwei Patienten mit hypercholesterinämischer Xanthomatose: Mit kleineren Dosen $\text{CaNa}_2\text{-AeDTE}$ gelang es PERRY, in einem Zeitraum von drei Jahren bei beiden Patienten einen kontinuierlichen Abfall der Serumcholesterinwerte mit Rückgang der Xanthome zu erreichen. Während nach Absetzen der Therapie bei einem Patienten die Cholesterinwerte nicht wieder anstiegen, wurde das Leiden des anderen Patienten erneut progredient (83, 86).

Auch bei einer Gruppe Hochdruckpatienten, die unterschiedliche Grade einer Hypercholesterinämie aufwiesen, beobachtete PERRY (83) eine deutliche Senkung des Serumcholesterins nach parenteraler Gabe von $\text{CaNa}_2\text{-AeDTE}$. Nach Absetzen des Medikamentes stieg das Serumcholesterin jedoch wieder auf die Ausgangswerte an.

Um einen Zusammenhang zwischen Cholesterinsenkung und Chelatwirkung zu finden, bestimmte PERRY die renale Ausscheidung verschiedener Metalle - nämlich Titanium, Kupfer, Zink, Molybdän, Silber, Cadmium, Zinn und Blei - vor, während und nach der AeDTE -Applikation. Das auffälligste Ergebnis dieser Versuche war eine Zunahme der renalen Zinkausscheidung um etwa das 10-fache, die die Ausscheidung aller anderen Metalle weit übertraf.

Eine Erklärung für diese deutliche Zinkurie sieht PERRY (83) darin, daß das Zink im extracellulären Raum mit seinem Trägerprotein eine sehr lockere Bindung eingeht, aus der es von dem Chelatbildner leicht gelöst werden kann. Daneben weist AeDTE eine hohe Affinität zu Zink auf, was aus der Aufstellung der Stabilität von AeDTE -Komplexen, wie sie WESTERFELD (89) angibt, ersichtlich wird: $\text{Fe}^{+++} > \text{Cu}^{++} > \text{Zn}^{++} > \text{Fe}^{++} > \text{Mn}^{++} > \text{Ca}^{++} > \text{Mg}^{++}$.

Diese Erklärung macht zwar die Zinkurie nach AeDTE -Applikation verständlich, gibt aber noch keinen Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen renaler Zinkausscheidung und der beobachteten Cholesterinsenkung.

Um eine derartige Kausalität sicherzustellen, sind deshalb weitere Versuche angezeigt, die erbringen müssen, in welcher Weise Zink in die Cholesterinsynthese eingreift.

Ausgehend von den Experimenten von CURRAN und AZARNOFF (81) wäre zu erforschen, ob Zink als Ion katalytisch in die Biosynthese des Cholesterins eingreift. Die Autoren konnten in Tierversuchen feststellen, daß Metallionen die Inkorporation von C¹⁴-markiertem Acetat in Cholesterin beeinflussen, und zwar Magnesium- und Chromionen fördernd, Vanadium dagegen hemmend. Ferner ist es wichtig, die Beteiligung zinkhaltiger Enzyme an der Cholesterinsynthese aufzuklären. Eine Hemmung der Synthese durch Inaktivierung eines solchen Enzyms mittels AedTE wäre allerdings schwierig, da die Bindung des Zinks an Fermente sehr stabil ist. Es müßten außerdem sehr hohe Dosen des Chelatbildners gegeben werden, da ja zuerst das locker an Serumproteine gekoppelte Zink an AedTE gebunden wird (89).

Nicht bewiesen ist die von KRITCHEVSKY (66) beschriebene leichte Cholesterinsenkung, die auf einer Hemmung der Synthese durch Zink beruhen soll. Von dieser Hypothese ausgehend bestünde die Möglichkeit, daß das mittels Chelatbildnern - z.B. AedTE - mobilisierte komplexe Zink eine gesteigerte Syntheseblockierung hervorruft, denn die Wirkung eines Metalls wird nach KRITCHEVSKY durch seine komplexe Bindung an einen Chelatbildner nicht eingeschränkt (66).

Träfe diese Hypothese zu, dann müßte z.B. beim Diabetes mellitus, bei dem ohnehin schon vermehrt Zink aus den Inselzellen in die Blutbahn übertritt (114, 3, 115), die erhöhte Zinkkonzentration im Serum einen hemmenden Effekt auf die Cholesterinsynthese ausüben. Dieser Effekt wäre darüber hinaus noch gesteigert, wenn chelatbildende Substanzen Zink zusätzlich mobilisierten (114). Es müßte demnach beim unbehandelten Diabetes mellitus eine noch stärkere Senkung des Serumcholesterins eintreten als beim eingestellten, da mit Normalisierung der Stoffwechsellage die Zinkmobilisation aus dem Pankreas abnimmt (115). Das ist aber nicht der Fall. Im Gegenteil: Man findet beim unbehandelten Diabetes

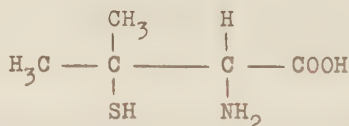
höhere Cholesterinwerte als beim eingestellten Diabetes. Ob hierbei die unter Insulinmangel gesteigerte Cholesterinsynthese (s.S. 24) die senkende Wirkung des vermehrt auftretenden Zinks überlagert, oder ob dieser hypothetische Zinkeffekt in Wirklichkeit gar nicht auftritt, müssen weitere Forschungen ergeben.

Jedenfalls gibt diese Hypothese Veranlassung, das Bestehen einer Kausalität zwischen Zinkgehalt des Blutes bzw. der Zinkurie und einer Cholesterinsenkung auch in dieser Richtung weiterhin zu erforschen.

Aus den wechselhaften Ergebnissen einer Cholesterinsenkung unter AeDTE sowie aus der Tatsache, daß man bei der Suche nach dem Wirkungsmechanismus den Rahmen der Theorie bisher nicht überschreiten konnte, geht hervor, daß eine gezielte Therapie der Hypercholesterinämie mit AeDTE noch nicht angezeigt ist.

F. PENICILLAMIN

Penicillamin gehört - wie AeDTE - zu den chelatbildenden Substanzen. Der chemischen Struktur nach handelt es sich dabei um eine schwefelhaltige Aminosäure und zwar um β,β -dimethylcystein.



Auf Grund seines asymmetrischen Kohlenstoffatoms ist Penicillamin optisch aktiv und kann deshalb in Form von D- oder L-isomeren bzw. dem Racemat, der D,L-Form erscheinen. Im Gegensatz zu den natürlichen Aminosäuren, die nur in der L-Form auftreten, kommt in der Natur nur jedoch das D-Isomer im Verband des Penicillimoleküls vor, aus dem es auf dem Wege der Hydrolyse gewonnen werden kann (105), was das Wesen des Penicillamin als Spaltprodukt des Penicillins erklärt (93, 105).

Die biologische Aktivität des Penicillamins als Chelatbildner beruht auf der Stabilität der -SH - Gruppe, die im menschlichen Stoffwechsel eine auffallende Resistenz gegenüber

oxydativen Einflüssen zeigt (93). Damit bleibt diese Valenz frei, um mit bivalenten Metallen - sogenannten Sulfidbildnern - feste Komplexe zu bilden. Tatsächlich weist Penicillamin eine spezifische Affinität zu Schwermetallen auf, die es mit abnehmender Stabilität in Richtung $\text{Hg} > \text{Ni} > \text{Cu} > \text{Zn} > \text{Cd} > \text{Pb}$ in Chelatform aufnimmt (92). Die Stabilitätskonstanten für einzelne Metallkomplexe - für Hg 23,5, für Ni 22,3 oder für Cu 21,7 - reihen das Penicillamin unter die stärksten Komplexbildner ein (92, 91, 90).

Aus diesen chemischen Eigenschaften des Penicillamin ergibt sich schon das Indikationsgebiet, das in der Hauptsache bestimmte Schwermetallvergiftungen und den Morbus Wilson mit seiner pathologischen Cu-Speicherung umfaßt. Jedoch hat sich gezeigt, daß nicht alle drei Isomeren des Moleküls für den klinischen Gebrauch verwendet werden dürfen. Toxizitätsversuche haben nämlich ergeben, daß sowohl das L- als auch das DL-Penicillamin Intoxikationen mittleren und schweren Grades hervorrufen, und nur das D-Isomer therapeutisch angewendet werden kann (87, 93, 96, 98, 100, 101).

Die große Toxizität des L-Isomers beruht hauptsächlich auf seinem Anti-Vitamin B₆-Effekt (87, 93, 96, 101, 102). Bei Ratten, die mit L-Penicillamin gefüttert wurden, traten infolge Vitamin B₆-Mangels Wachstumsstörungen und Gewichtsverluste ein (101); nach 10 Wochen kamen die Tiere ad exitum. Ein Vitamin B₆-Mangel beeinflußt ebenfalls den menschlichen und tierischen Lipidstoffwechsel und ruft bei verschiedenen Tieren degenerative Veränderungen des vaskulären Systems hervor, die den atherosklerotischen Läsionen identisch sein sollen (99). ZIELKE und KLEINSORGE heben hervor, daß die so entstandene "Atherosklerose" durch Vitamin B₆-Gaben gebremst werden kann, da dieses Vitamin die schützende Aktion ungesättigter Fettsäuren intensiviert (99). Wenn auch die Kenntnisse über den Mechanismus noch wenig fundiert sind, wird hieraus ersichtlich, daß das L-Penicillamin der geforderten Senkung des Cholesterinspiegels und einer Atherosklerosetherapie entgegenwirkt.

Bei D-Penicillamin wurde ein Vitamin B₆-Antagonismus nicht beobachtet, doch wird auch bei Langzeitbehandlung ein solcher Effekt nicht ausgeschlossen und die Therapie in Verbindung mit Vitamin B₆-Gaben empfohlen (100, 102).

Die Vorzüge des D-Penicillamins liegen vorwiegend in der Möglichkeit der oralen Applikation - auch über größere Zeiträume -, in der allgemein guten Verträglichkeit und in den nur relativ seltenen und geringgradigen Nebenwirkungen (95,96). Vorwiegend bei Patienten, die gegen Penicillin empfindlich sind, zeigen sich derartige Nebenerscheinungen öfter als allergische Hautsymptome, eventuell mit Fieber verbunden (97), jedoch bilden sie sich nach Absetzen des Medikamentes völlig zurück. Um die Empfindlichkeit solcher Patienten gegen Penicillin herabzusetzen, empfiehlt STERNLIEB (103) Applikationen kleinerer Dosen, eventuell in Verbindung mit Cortison.

Praktisch frei von Nebenwirkungen ist die hydrochlorierte Form des D-Penicillamins (87), das sich angesichts der oft langfristigen Penicillamintherapie als besonders zweckmäßig erwies. In Deutschland ist dieses D-Penicillamin-HCl unter dem Namen "Metalcaptase" im Handel.

Im Gegensatz zu den Autoren, die die geringe Toxizität des D-Penicillamins hervorheben, berichtet PEROL (94) von der Möglichkeit, daß unter der Therapie mit dieser Substanz der Serum-eiweißspiegel sinkt, was in manchen Fällen von nephrotischen Erscheinungen begleitet wird. Er selbst hat jedoch bei der Behandlung von Bleivergiftungen diese Beobachtung nicht machen können.

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, B ADAMS (104) das Auftreten von nephrotischen Syndromen nach 8 - bzw. 9-monatiger Penicillaminbehandlung zweier Patienten mit Morbus Wilson beschreibt. Er gibt jedoch keinen Hinweis auf die Drehungsform des angewandten Penicillamins, so daß eine Diskussion der beobachteten Erscheinungen nicht möglich ist. Im Hinblick auf die von PEROL (94) erwähnte Serum-eiweißsenkung darf jedoch die Möglichkeit nicht außer acht gelassen werden, daß die von ADAMS beschriebene Toxizität auch auf D-Penicillamin zurückgeführt wer-

den kann, obwohl das Ausmaß der Intoxikation eher auf eine I- oder DL-Therapie schließen läßt.

Die Möglichkeit einer therapeutischen Beeinflussung des Blutcholesterinspiegels mittels D-Penicillamin ist bis heute noch nicht in der Literatur beschrieben worden. Auch fehlen Beobachtungen, wie sie bei AedTE-Gaben gemacht wurden, nach denen eine Senkung des Serumcholesteringehaltes mit der Applikation des Chelatbildners in Zusammenhang zu bringen wäre.

VII. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. METHODIK

1. Cholesterinbestimmung

Die mehrfach in der Literatur hervorgehobene Methode der Cholesterinbestimmung nach LIEBERMANN und BURCHARDT scheint für den klinischen Gebrauch die exakteste und sicherste Art der Bestimmung zu sein. Aus der Fülle der heute gebräuchlichen Bestimmungsmethoden ragt diese durch ihre Einfachheit und relativ geringe Fehlerbreite hervor.

Das Prinzip der Methode besteht in der Behandlung des Cholesterins mit Essigsäure-Anhydrid und konzentrierter Schwefelsäure (H_2SO_4). Es entstehen polymere ungesättigte Kohlenwasserstoffe, die je nach Höhe des Cholesteringehaltes eine blau-grüne bis blaue Farbe aufweisen (1).

Arbeitsgang

Gearbeitet wurde mit Testreagentien der Firma "Schweizer-Hall" (Cholesterin-Standard Lösung 400 mg%, Cholesterin-Reagens) und konzentrierter Schwefelsäure p.a. (Dichte 1,84).

Die Firma schreibt einen Arbeitsgang vor, wie ihn Tabelle 2 auf Seite 46 wiedergibt.

Tabelle 2: Mikro-Methode

	Analyse	Reag. Leerwt.	Standard
Chol. Reagz.	5,0 ml	5,0	5,0
Serum	0,1	-	-
Aqua dest.	-	0,1	-
Stand. Lösg.	-	-	0,1
A b k ü h l e n			
konz. H_2SO_4	1,0	1,0	1,0

In eigenen Laboruntersuchungen konnte jedoch unter Zuhilfenahme einer Testsubstanz mit einer Cholesterin-Einwaage von 200 mg% ermittelt werden, daß sich der Gebrauch des halben Ansatzes der Mikromethode empfiehlt, da die geringeren Mengen die die Reaktion störende Wärmeentwicklung bedeutend herabsetzen.

Entsprechend Tabelle 2 ergibt sich also die für die Experimente angewandte Bestimmungsmethode wie folgt:

Tabelle 3: 1/2-Mikro-Methode

	Analyse	Reag. Leerwt.	Standard
Chol. Reagz.	2,5 ml	2,5	2,5
Serum	0,05	-	-
Aqua dest.	-	0,05	-
Stand. Lösg.	-	-	0,05
A b k ü h l e n			
konz. H_2SO_4	0,5	0,5	0,5

Es empfiehlt sich, Analyse, Leerwert und Standard in Erlenmeyerkölbchen (à 25 ml) anzusetzen und unter Schütteln die entsprechenden Reagentien langsam einzupipettieren, um eine vollständige Lösung des Serumeiweißes und eine ausreichende Durch-

mischung der Reagentien zu erzielen.

Weiter hat die Untersuchung ergeben, daß eine von der Raumtemperatur gering abweichende Temperaturänderung keinen Einfluß auf die Reaktion hat. Entscheidend erwies sich hingegen eine Kontrolle der Farbintensität; d.h. es mußte ein geeignetes Zeitintervall zwischen der Zugabe der Schwefelsäure und dem Ablesen der Extinktionen am Photometer (Reaktionszeit) gefunden werden. Bezugsnehmend auf das oben erwähnte Testserum (Einwaage 200 mg%) ergab sich, daß die Farbintensitäten der Standardlösung und der Serumanalysen ihre maximale Farbintensität an zwei verschiedenen Zeitpunkten erreichten.

Nach Auswertung von Extinktionskurven, die für Standard- und Analysenwerte über jeweils eine Stunde geschrieben wurden, konnte die Reaktionszeit für die Standardlösung auf 10 Minuten, die für die Analysenwerte auf 30 Minuten festgelegt werden. Hierbei mußte jedoch die Reaktionszeit der Serumanalysen als Mittelwert von Seren verschieden hoher Cholesterinkonzentrationen ermittelt werden, da die Stabilität der Farbe mit steigender Cholesterinkonzentration schneller abfällt und eine jedem einzelnen Serum angepaßte Reaktionszeit nicht bestimmt werden kann. Dennoch lag die Fehlerbreite dieser Bestimmungsart bei nur $\pm 3\%$.

Abgelesen wurde an einem Beckman-Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 578 $m\mu$. Obwohl das Maximum der Farbintensität bei über 600 $m\mu$ liegt, muß nach RICHTERICH und LAUBER (1) unter 580 $m\mu$ abgelesen werden, da bei langwelligerem Licht die Farbestabilität abnimmt. So wurde laut Anweisung der Firma Schweizer-Hall 578 $m\mu$ gewählt. Eigene vergleichende Versuche mit lang- bzw. kurzwelligerem Licht bestätigten diese Festsetzung.

Die Berechnung der Cholesterinkonzentration erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{mg Cholesterin pro 100 ml} = \frac{E(A) - E(RL)}{E(ST) - E(RL)} \times 400;$$

Es bedeuten: E = Extinktion
A = Analyse
RL = Leerwert
St = Standard

Da gegen den Leerwert abgelesen wird, muß $E_{(RL)} = 0$ sein.
Somit ergibt sich die Berechnung:

$$\text{mg \% Cholesterin} = \frac{E_{(A)} \times 400}{E_{(ST)}} ;$$

Der Vorteil dieser Methode liegt also

1. in einer ausreichenden Kontrolle der Erwärmung,
2. in der geringen Zahl der Arbeitsgänge und somit in einer Herabsetzung der Fehlermöglichkeiten durch mehrfaches Pipettieren und durch Feuchtigkeitszunahme (bedingt durch die hygroskopische Schwefelsäure),
3. in der Umgehung der Eiweißextraktion, da die in dem Reagenz enthaltene methylierte Benzosulfonsäure das Eiweiß in Lösung hält,
4. in der nun möglichen Abstimmung von Reaktionsgeschwindigkeit und Farbstabilität der einzelnen Reaktionen und
5. in den geringen Serummengen (0,05 ml).

Damit ist zwar die Liebermann-Burchard-Methode um einige entscheidende Punkte zuverlässiger geworden, doch haften ihr weiterhin Ungenauigkeiten an, die durch die große Empfindlichkeit der Bestimmung allein schon im Pipettieren, im Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf die hygroskopische Schwefelsäure und der Meßqualitäten der Photometer zu suchen sind. Im Vergleich zur eiweißfällenden Methode hat sich die beschriebene Modifikation jedoch durch die Konstanz der Ergebnisse erhaben gezeigt.

2. Zinkbestimmung

Serum- und Urin-Zinkbestimmungen wurden freundlicherweise von Herrn Privatdozent Dr. P. Siegmund vom Physiologisch-chemischen Institut der Freien Universität Berlin übernommen.

B. SERUM- UND URINZINK UNTER D-PENICILLAMIN-HCl

Nach der Theorie von PERRY (88), der die in seinen Experimenten mit AeDTE beobachtete Cholesterinsenkung mit einer verstärkten Zinkurie zu erklären sucht, wurden Experimente durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Harn-Zink-Ausscheidung nach D-Penicillamin-HCl, dem nicht toxischen Isomer des Chelatbildners Penicillamin, und dem Plasmacholesterinspiegel zu finden.

Aus technischen Gründen konnten jedoch nur sieben Patienten - 4 Normalpatienten mit physiologischer Plasmacholesterinkonzentration, 2 Patienten mit der klinischen Diagnose eines Diabetes mellitus und 1 Patient mit klinisch gesicherter Atherosklerose - in die Versuchsreihe einbezogen werden.

Versuchsplanung

Die Versuchsdauer betrug 6 Tage. Vom 1. bis 6. Versuchstag wurden morgens nüchtern je 5 ccm Blut zur Cholesterinbestimmung abgenommen, am 1. und 5. Tag zusätzlich 20 ccm zur Plasma-Zinkbestimmung. Ferner wurde während der gesamten Versuchsdauer die in 24 Stunden ausgeschiedene Urinmenge gemessen und je 100 ccm zur Urin-Zink-Bestimmung eingeschickt.

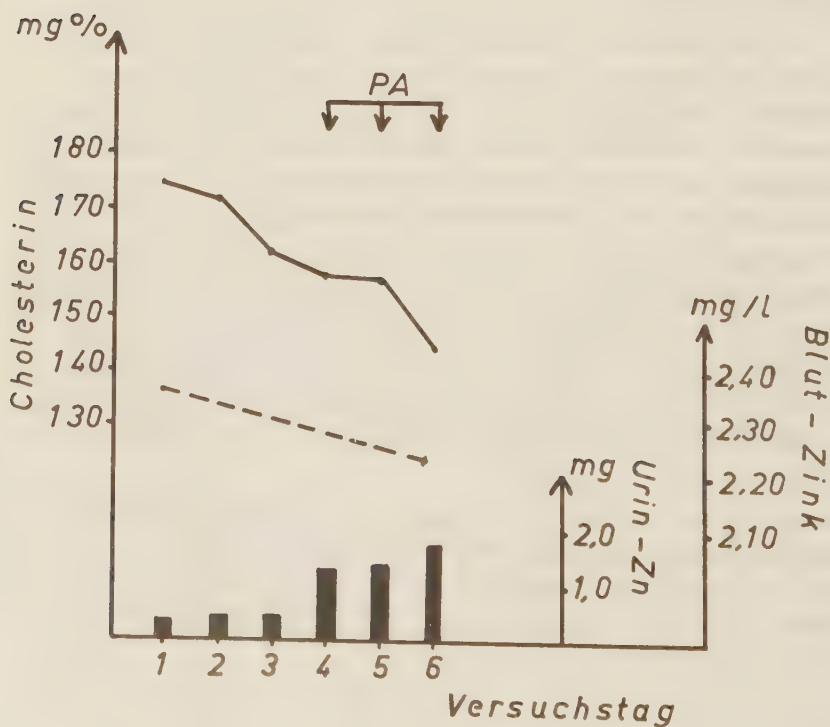
Während die Versuchspersonen in der Vorperiode (1. bis 3. Tag) kein D-Penicillamin-HCl erhielten, wurden vom 4. bis 6. Tag (PA-Periode) morgens, mittags, nachmittags und abends jeweils 1/2 Stunde vor den Mahlzeiten 4 x 2 Kapseln "Metal-captase" (= 2g D-Penicilamin-HCl/die) oral appliziert. Eine Kapsel enthält 250 mg D-Penicillamin-HCl, entsprechend 200 mg Base.

Nachfolgend sollen die Versuche graphisch und tabellarisch dargestellt werden.

1. Fall

K.M. ♂ 22 J. Klin. Diagnose: Morbus Hodgkin (Normalpatient)

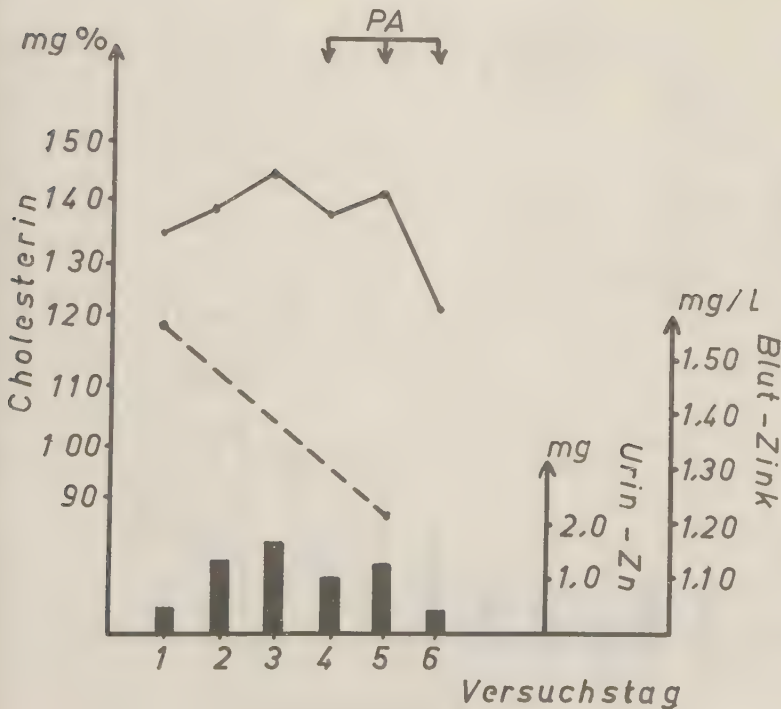
Versuchstag	ohne PA			mit PA		
	1	2	3	4	5	6
Cholesterin mg%	175	172	162	158	157	144
Blut-Zink mg/l	2,37			2,26		
gesamt- Urin-Zink mg	0,30	0,04	0,48	1,28	1,46	1,59
Urin-Menge ml	600	700	800	700	750	550



2. Fall

H.W. ♂ 18 J. Klin. Diagnose: Morbus Hodgkin (Normalpatient)

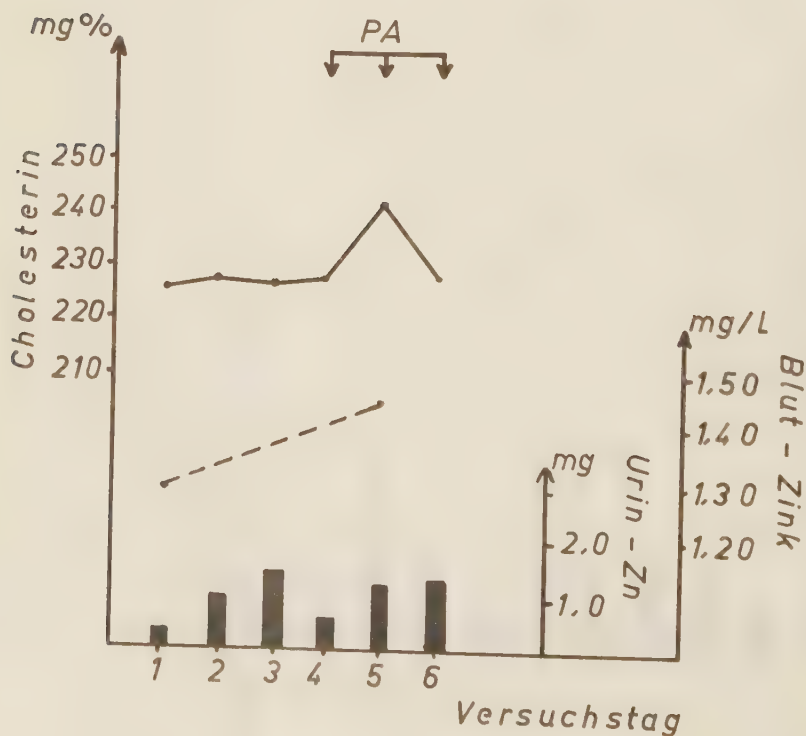
Versuchstag	1	ohne PA 2	3	4	mit PA 5	6
Cholesterin mg%	134	139	145	137	141	120
Blut-Zink mg/l	1,56			1,22		
gesamt- Urin-Zink mg	0,48	1,25	1,65	1,08	1,20	0,43
Urin-Menge ml	1600	1650	1650	1550	1350	1450



3. Fall

H.G. ♂ 20 J. Klin. Diagnose: Morbus Hodgkin (Normalpatient)

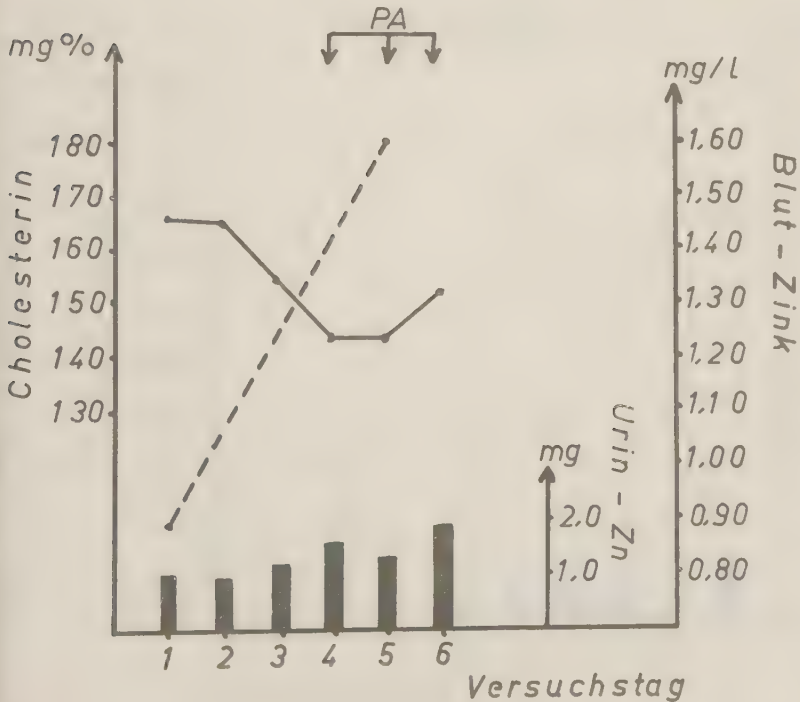
Versuchstag	1	ohne PA 2	3	4	mit PA 5	6
Cholesterin mg%	226	228	227	228	241	228
Blut-Zink mg/l	1,30			1,45		
gesamt- Urin-Zink mg	0,36	0,88	1,39	0,54	1,12	1,21
Urin-Menge ml	400	1150	1350	1350	1350	1700



4. Fall:

M.F. ♂ 70 J. Klin.Diagnose: Polycythaemia vera (Normalpatient)

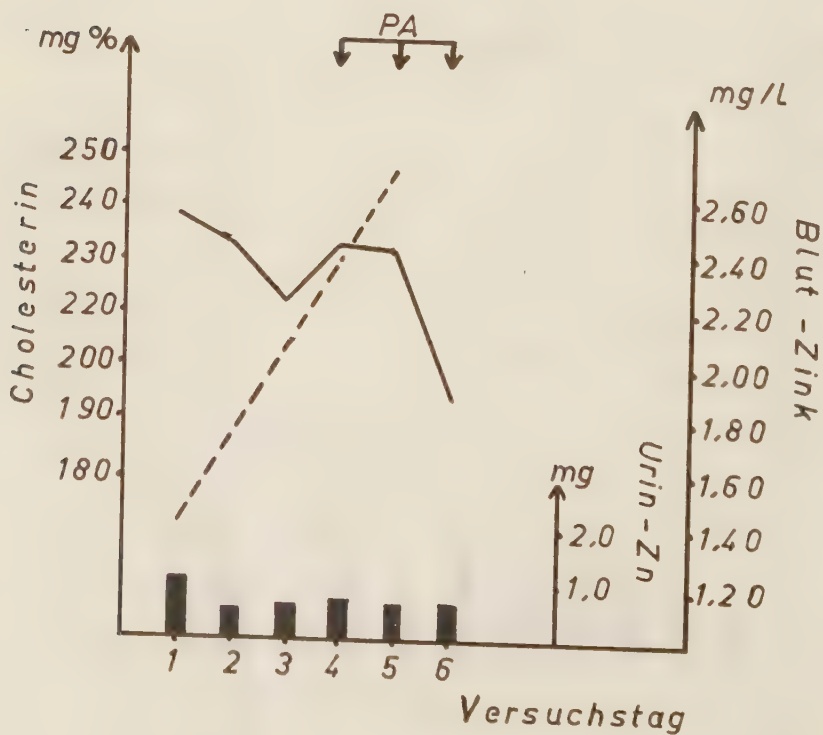
Versuchstag	ohne PA			mit PA		
	1	2	3	4	5	6
Cholesterin mg%	116	165	154	144	144	152
Blut-Zink mg/l	0,9			1,60		
gesamt- Urin-Zink mg	1,01	0,93	1,13	1,52	1,21	1,89
Urin-Menge ml	1200	1050	1000	1100	1300	1300



5. Fall:

H.W. ♂ 53 J. Klin. Diagnose: Diabetes mellitus

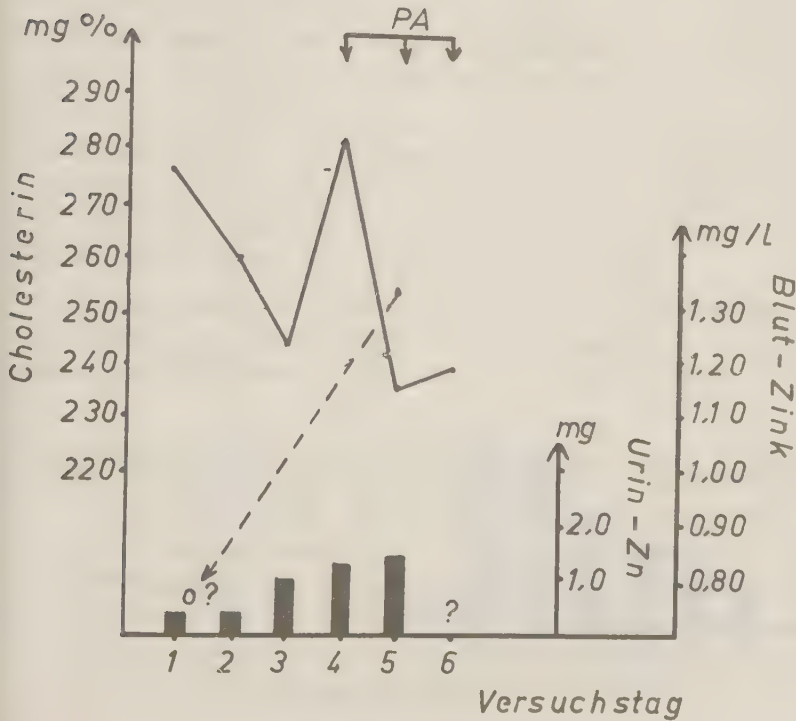
Versuchstag	ohne PA			mit PA		
	1	2	3	4	5	6
Cholesterin mg%	227	223	212	222	201	194
Blut-Zink mg/l	1,22			2,52		
gesamt- Urin-Zink mg	0,92	0,45	0,58	0,62	0,56	0,53
Urin-Menge ml	1650	1250	1200	1350	1650	1550



6. Fall:

H.K. ♂ 29 J. Klin. Diagnose: Diabetes mellitus

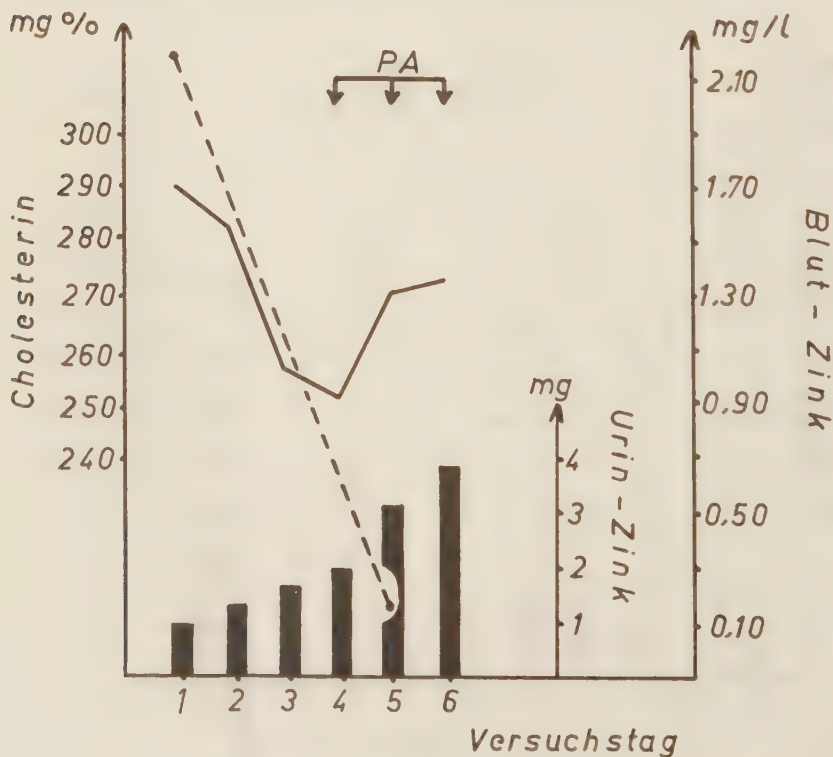
Versuchstag	ohne PA			mit PA		
	1	2	3	4	5	6
Cholesterin mg%	274	260	244	281	235	238
Blut-Zink mg/l	0 ?			1,34		
gesamt- Urin-Zink mg	0,41	0,41	1,04	1,28	1,33	?
Urin-Menge ml	1450	1150	1350	1250	1200	2000



7. Fall:

J. St. ♂ 59 J. Klin. Diagnose: Atherosklerose

Versuchstag	ohne PA			mit PA		
	1	2	3	4	5	6
Cholesterin mg%	291	283	256	251	270	273
Blut-Zink mg/l	2,20			0,10		
gesamt- Urin-Zink mg	0,98	1,30	1,61	1,86	3,08	3,80
Urin-Menge ml	1550	1200	1400	1300	1300	1600



Die Ergebnisse der Experimente zeigen kein einheitliches Bild, sowohl was die Zinkurie als auch die Cholesterinsenkung anbetrifft. Während die Harn-Zink-Ausscheidung im 1. und 7. Fall nach Gaben von Penicillamin deutlich erhöht ist, zeigt sich im Fall 4 und Fall 6 nur eine geringe Steigerung der Zinkurie. Bei den Versuchen 2, 3 und 5 läßt sich demgegenüber kein deutlicher zinkdiuretischer Effekt nachweisen.

Eine Parallele zwischen Zinkurie und Serumcholesteringehalt wird nur im Fall 1 (Normalpatient) angedeutet. Hier zeigt sich neben einer etwa dreifach gesteigerten Harn-Zink-Ausscheidung unter D-Penicillamin-HCl bei gering abfallender Blut-Zink-Konzentration eine Serumcholesterinsenkung um ca. 11 %. Ein gleichartiger Cholesterinabfall besteht jedoch schon in der Vorperiode, so daß der Senkungseffekt nicht mit Sicherheit auf die Applikation des Medikamentes zurückgeführt werden kann. Eine Beeinflussung des Blutcholesterins durch klinische Therapie kann ausgeschlossen werden, da sich der Patient zur Zeit des Versuches lediglich einer Strahlenbehandlung unterzog.

Den deutlichsten Anstieg der Harn-Zink-Werte unter Penicillamin zeigt Fall 7. Die erwartete Blut-Zink-Senkung wird deutlich, jedoch steigen die in der Vorperiode abfallenden Cholesterinwerte nach Gabe des Medikamentes stark an. Auch hier kann die klinische Therapie unberücksichtigt bleiben.

Alle anderen Versuche weisen große Unregelmäßigkeiten der Ergebnisse auf, so daß bei der geringen Zahl von Patienten eine Auswertung im Sinne des Themas nicht möglich ist.

C. SERUMCHOLESTERIN UNTER EINFLUSS VON D-PENICILLAMIN-HCl

Ähnlich den Versuchen von PERRY (88), der eine uneinheitliche, in manchen Fällen jedoch signifikante Cholesterinsenkung nach Applikation des Chelatbildners AedTE beobachten konnte, wurde an 31 Patienten mit erhöhten Serumcholesterinwerten versucht, einen Cholesterin-senkenden Effekt mit D-Penicillamin-HCl (in den Tabellen und Kurven mit PA bezeich-

net) zu erzielen. Die Untersuchung wurde an 4 Patientengruppen vorgenommen:

1. Normalpatienten mit physiologischen Serumcholesterinwerten zwischen 150 und 250 mg%,
2. Atherosklerotikern mit Cholesterinwerten über 250 mg%,
3. Diabetikern,
4. Sonstige: Zwei Patienten mit Hypercholesterinämie ungeklärter Genese und ein Patient mit einer xanthomatösen biliären Lebercirrhose.

Versuchsordnung

Über eine Versuchsdauer von 8 Tagen wurde den Patienten täglich 1g bzw. 1,5g D-Penicillamin-HCl oral appliziert. Morgens, mittags, nachmittags und abends erhielten die Patienten jeweils 1/2 Stunde vor den Mahlzeiten 1 Kapsel "Metalcaptase" á 250 mg D-Penicillamin-HCl, entsprechend 200 mg Base, bzw. morgens 3, mittags 3 und abends 4 Kapseln D-Penicillamin-HCl á 185 g entsprechend 150 mg Base, ebenfalls 1/2 Stunde vor den Mahlzeiten.

Die Blutentnahme zur Gesamtcholesterinbestimmung (5 ccm) erfolgte jeden 2.Tag jeweils morgens nüchtern. Dabei gilt der Wert am 1. Versuchstag als "Vorwert". Als Vergleich zu Vorwert und dem niedrigsten Wert unter der Penicillamintherapie (PA-Wert) wurde einen Tag nach Absetzen des Penicillamins ein "Nachwert" bestimmt. In den Tabellen sind diese Werte vergleichsweise nebeneinander aufgeführt.

1. Normalpatienten

Als Normalpatienten wurden 6 Männer verschiedener Altersstufen gewählt, bei denen keine Beeinflussung der Blut-Cholesterinkonzentration durch pathologische Stoffwechselvorgänge vorlag. Eine altersbedingte Erhöhung der Normgrenze ist jedoch angedeutet.

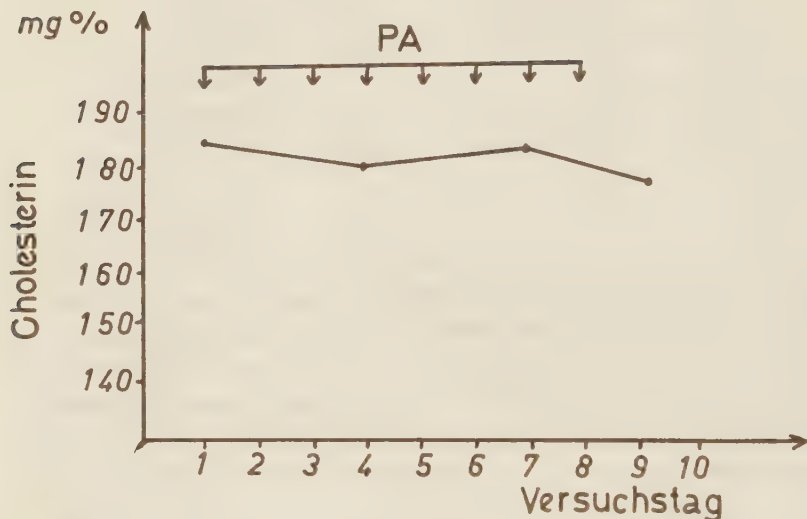
Fall	Patient	Alter	Vorwert	PA-Wert	Nachwert	Dosis/die
1	R.H. ₇	20	184	180	178	1g
2	U.H.	21	154	158	154	1g
3	E.G.	33	247	242	254	1g
4	S.S.	34	246	242	244	1g
5	A.N.	37	232	240	240	1g
6	R.G.	55	240	232	235	1g

Aus der tabellarischen und graphischen Darstellung geht hervor, daß nach Gaben des Medikamentes der Serum-Cholesterinspiegel nicht beeinflußt wird. Die in den Kurven gezeigten Differenzen bleiben eindeutig in den Grenzen physiologischer Tagesschwankungen, die bis zu $\pm 10\%$ betragen können.

1. Fall:

R.H. ♂ 20 J. Normalpatient

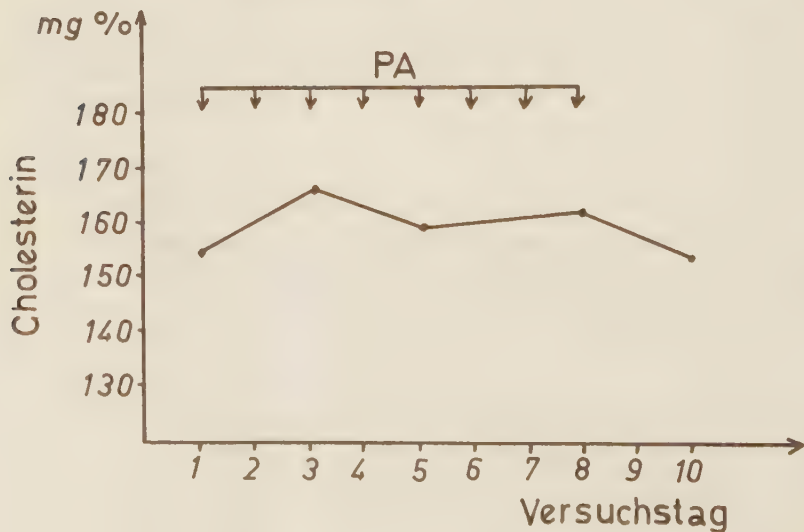
Dosis: 1 g/die



2. Fall:

U.H. ♂ 21 J. Normalpatient

Dosis: 1 g/die

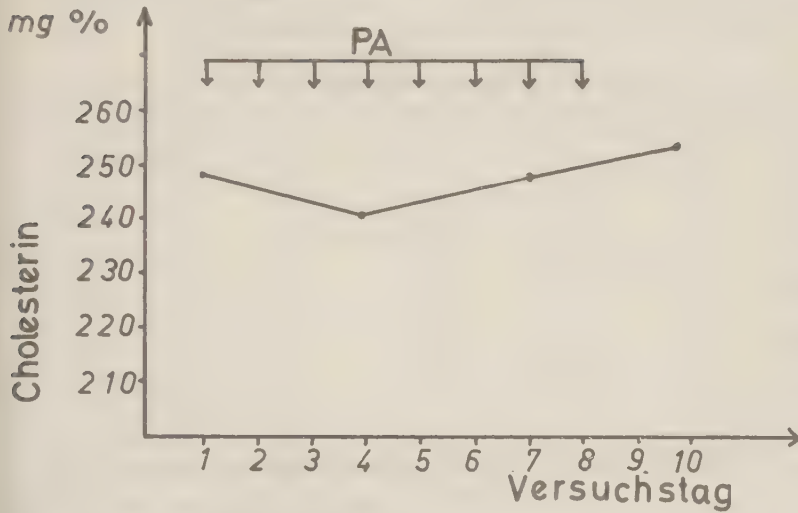


3. Fall:

E.G. ♂ 33 J.

Normalpatient

Dosis: 1 g/die

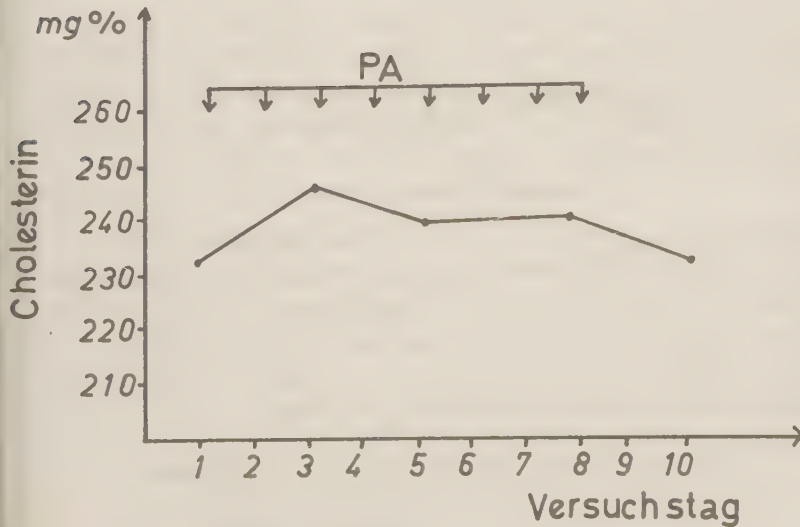


4. Fall:

S.S. ♂ 34 J.

Normalpatient

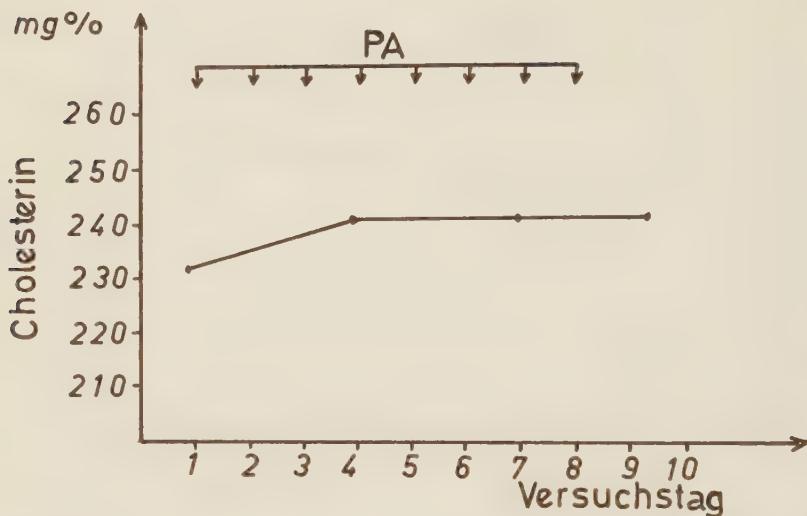
Dosis: 1 g/die



5. Fall:

A.N. ♂ 37 J. Normalpatient

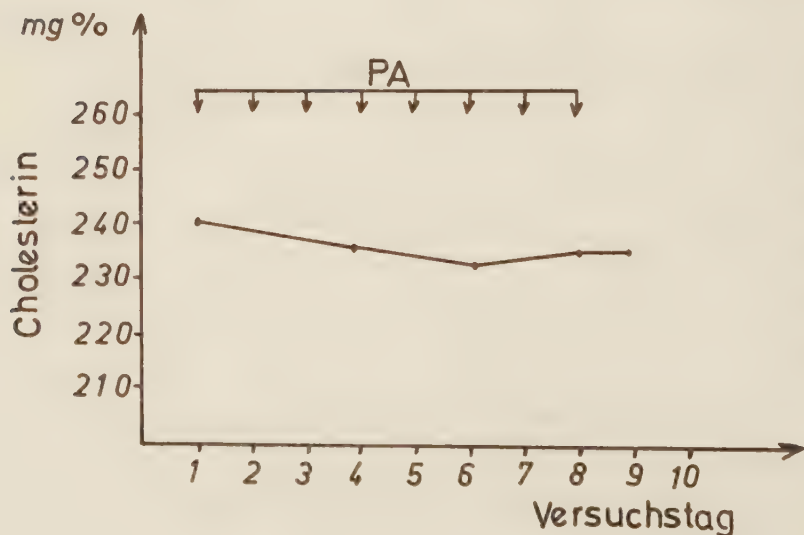
Dosis: 1 g/die



6. Fall:

R.G. ♂ 55 J. Normalpatient

Dosis: 1 g/die



2. Atherosklerotiker

Die 8 Fälle klinisch gesicherter Atherosklerose setzen sich wie folgt zusammen: 3 Fälle generalisierter Arteriosklerose, 1 Fall Cerebralsklerose und 4 Fälle Koronarsklerose.

Fall	Patient	Alter	Vorwert	PA-Wert	Nachwert	Dosis/die
7	A.W.	70	360	328	345	1g
8	K.S.	54	270	274	288	1,5g
9	F.H.	58	341	333	324	1g
10	J.W.	51	280	287	292	1g
11	F.F.	41	317	310	320	1,5g
12	W.U.	60	280	264	266	1,5g
13	E.F.	60	245	246	259	1,5g
14	E.B.	62	354	360	326	1g

Für die Auswertung der Ergebnisse ist es notwendig, aus den graphischen Darstellungen sich ergebende Mittelwerte zu bestimmen und danach eine Erhöhung oder Senkung des Cholesterinspiegels zu beurteilen, da die physiologischen Schwankungen der Serumcholesterinwerte oft einen therapeutischen Effekt vortäuschen können; besonders dann, wenn es sich um hohe Ausgangswerte handelt. Solche Tagesschwankungen sind in den Tabellen mit erfaßt, und ein PA-Wert (Minimalwert unter Penicillamintherapie) stellt größtenteils den Minimalwert einer derartigen Schwankung dar. Die Tabellen können deshalb nur in Verbindung mit den Kurven gedeutet werden.

Eine deutliche Senkung des Serumcholesterinspiegels, die auf Penicillamintherapie zurückzuführen wäre, ist in allen Fällen nicht zu verzeichnen. Bei den Fällen 8, 10 und 13 zeigt sich sogar ein leichter Anstieg der Werte während der Versuchsdauer. Auch im Fall 7 steigen die Cholesterinwerte nach einer etwa 10 %igen Senkung in den ersten zwei Versuchstagen stetig an.

Gleichbleibend in der durchschnittlichen Höhe sind nur die Cholesterinwerte des Versuches 11. Deutlich zeigen sich hier die Tagesschwankungen, die, bezogen auf den Ausgangswert, weniger als $\pm 10\%$ betragen und mit einer echten Senkung des Cholesterinspiegels nicht verwechselt werden dürfen.

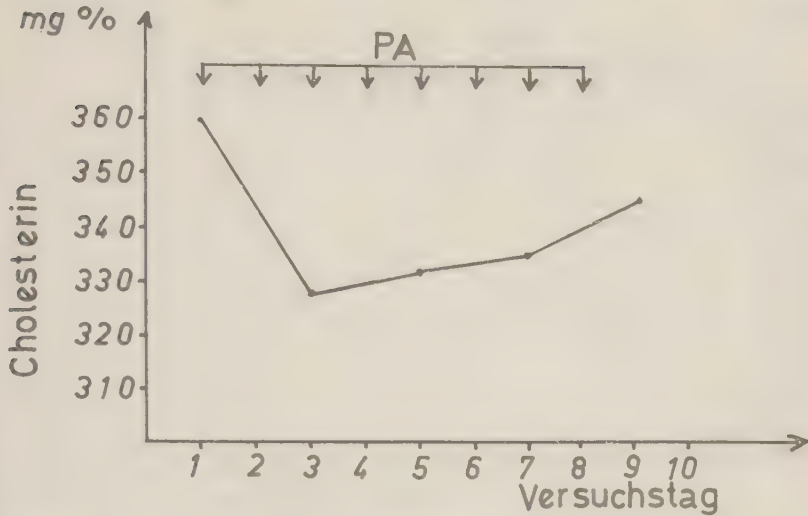
Ein geringes Absinken der Werte unter den Ausgangswert (Vorwert), von dessen Höhe die Beurteilung einer etwa gegebenen Cholesterinsenkung ausgehen muß, findet sich in den Fällen 9 und 12, während sich im 14. Fall eine noch deutlichere Senkung zeigt.

Gegen die Vermutung, es könne sich hier um einen senkenden Effekt des Penicillamins handeln, spricht der stetige Anstieg der Kurve unter der Therapie bis zum 5. Versuchstag und das Auftreten von Fieber am 7. Tag. Die Temperatur betrug an diesem Tag $39,5^{\circ}\text{C}$, und es ist anzunehmen, daß die Senkung des Cholesterinspiegels durch den im Fieber gesteigerten Stoffwechsel hervorgerufen worden ist.

7. Fall:

A.W. ♂ 70 J. Arteriosklerose

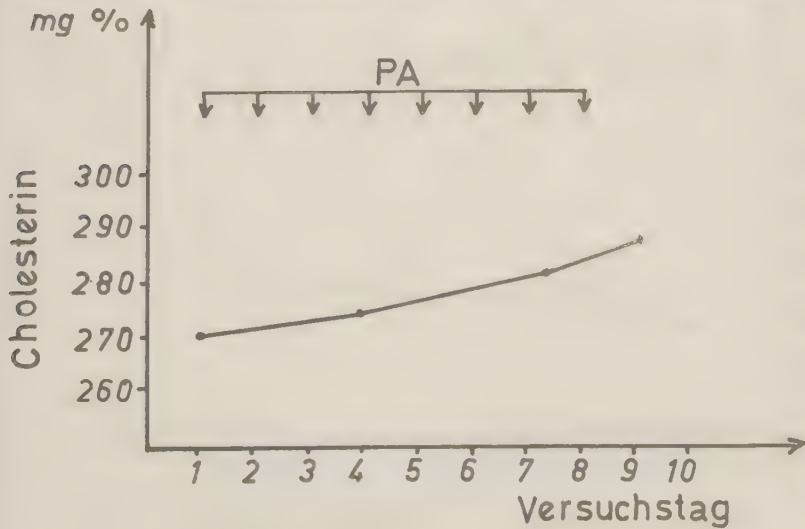
Dosis: 1 g/die



8. Fall:

K.S. ♀ 54 J. Arteriosklerose

Dosis: 1,5 g/die

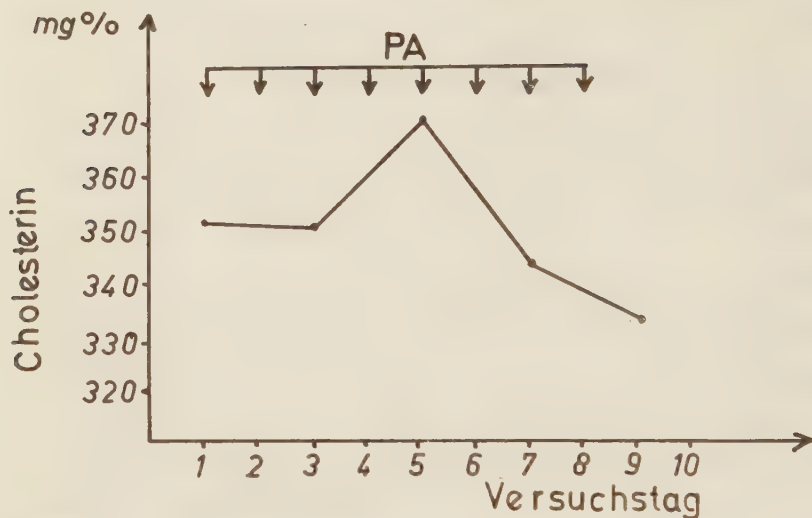


9. Fall:

F.H. ♀ 58 J.

Cerebralsklerose

Dosis: 1 g/die

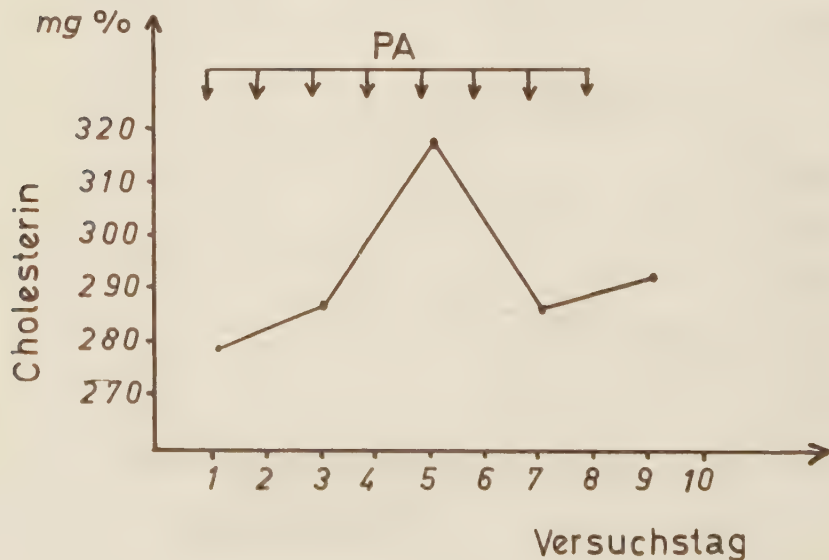


10. Fall:

J.W. ♂ 51 J.

Koronarsklerose

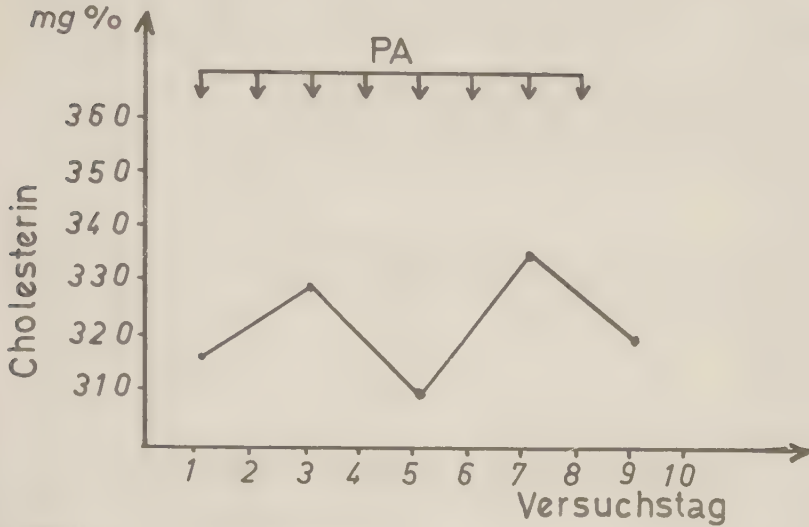
Dosis: 1 g/die



11. Fall:

F.F. ♂ 41 J. Koronarsklerose

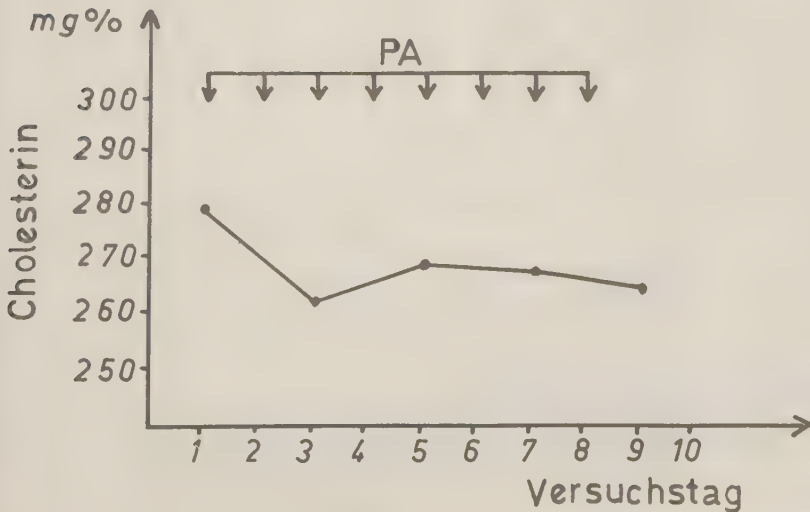
Dosis: 1,5 g/die



12. Fall:

W.U. ♂ 60 J. Koronarsklerose

Dosis: 1,5 g/die

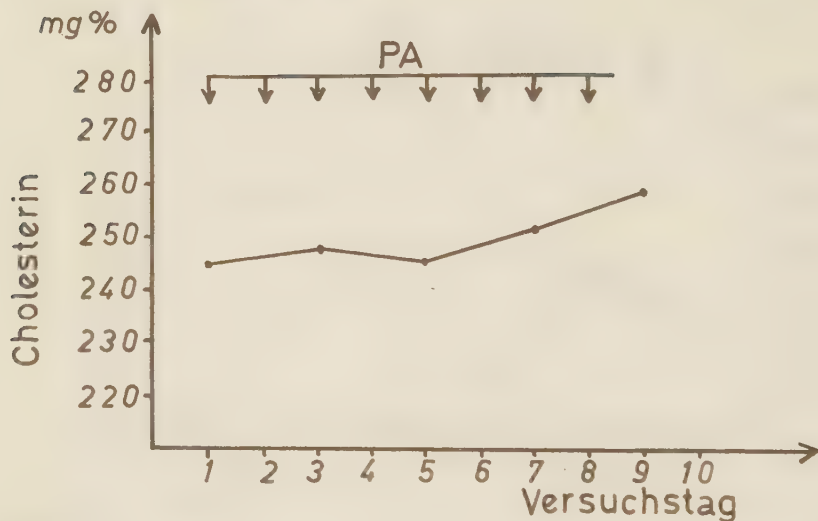


13. Fall:

E.F. ♂ 60 J.

Koronarsklerose

Dosis: 1,5 g/die

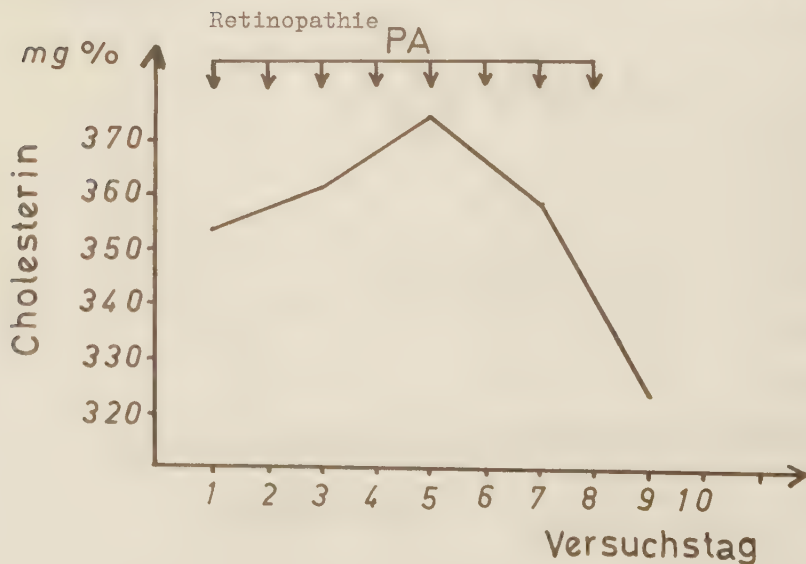


14. Fall:

E.B. ♂ 62 J.

Atherosklerose

Dosis: 1 g/die



3. Diabetiker

Bei den 14 untersuchten Patienten sind die erhöhten Cholesterinwerte auf das gestörte Stoffwechselgeschehen eine Diabetes mellitus zurückzuführen. Um einen Hinweis auf die Stoffwechsellage während der Versuchsdauer zu geben, sind in den graphischen Darstellungen neben den Blut-Cholesterinwerten Blut-Zucker-Werte und Harn-Zucker-Ausscheidung aufgezeigt, soweit sie in den Kliniken bestimmt worden sind.

Fall	Patient	Alter	Vorwert	PA-Wert	Nachwert	Dosis/die
15	T.D.	68	320	250	250	1g
16	K.H.	48	314	254	280	1g
17	H.G.	76	294	261	270	1g
18	O.H.	64	275	267	275	1g
19	M.B.	65	384	400	336	1g
20	K.G.	71	265	255	248	1g
21	K.B.	64	254	232	262	1g
22	H.H.	59	290	236	276	1g
23	E.S.	64	415	370	392	1g
24	R.R.	64	280	230	236	1,5g
25	F.W.	55	164	149	150	1,5g
26	A.S.	65	276	271	264	1,5g
27	A.B.	74	250	240	254	1,5g
28	I.T.	45	316	298	303	1,5g

Wie auch in der Gruppe der Atherosklerotiker zeigt sich ein sehr uneinheitliches Bild.

Auffallend ist in den graphischen Darstellungen die Parallelität von Cholesterin- und Blutzucker-Kurve, die mit Ausnahme der Fälle 24 und 27 in allen Fällen ausgeprägt, zumindest aber angedeutet ist. Schwankungen der Cholesterinwerte, wie sie bei Normalpatienten und Atherosklerotikern als "Tageschwankungen" beschrieben sind, treten bei den diabetischen Patienten in Abhängigkeit von den Schwankungen des Blutzuckers

auf, sind hier also nicht als Tagesschwankungen sondern vielmehr als Ausdruck der Stoffwechseldysregulationen zu werten. So zeigt sich im Fall 15 ein Cholesterinabfall von 320 mg% auf 248 mg%; parallellaufend eine Senkung des Blutzuckers von 408 mg% auf 163 mg% innerhalb von 6 Tagen. Auch in den Fällen 16, 17, 22, 23 und 26 verhalten sich Cholesterin- und Blutzucker-Kurven zwar parallel, doch treten - im Gegensatz zum Fall 15 - starke Schwankungen schon unter der Penicillamintherapie auf.

Der einzige Fall, in dem der Blut-Zucker von vornherein gut eingestellt ist (Fall 25), zeigt Cholesterinwerte im unteren Bereich der Norm, die während der Versuchsdauer auch keine Abweichungen im Sinne einer Senkung zeigen.

Völlig im Gegensatz zu fast allen anderen Versuchen, bei denen Änderungen der Cholesterinkonzentration auf die Regulation des Blutzuckers zurückzuführen ist, verhalten sich Cholesterin und Blutzucker im Fall 24. Während der BZ innerhalb der Versuchsdauer von 170 mg% auf 350 mg% ansteigt - trotz steigender Insulindosen - fällt der Cholesterinspiegel am 5. Versuchstag um mehr als 15 % ab.

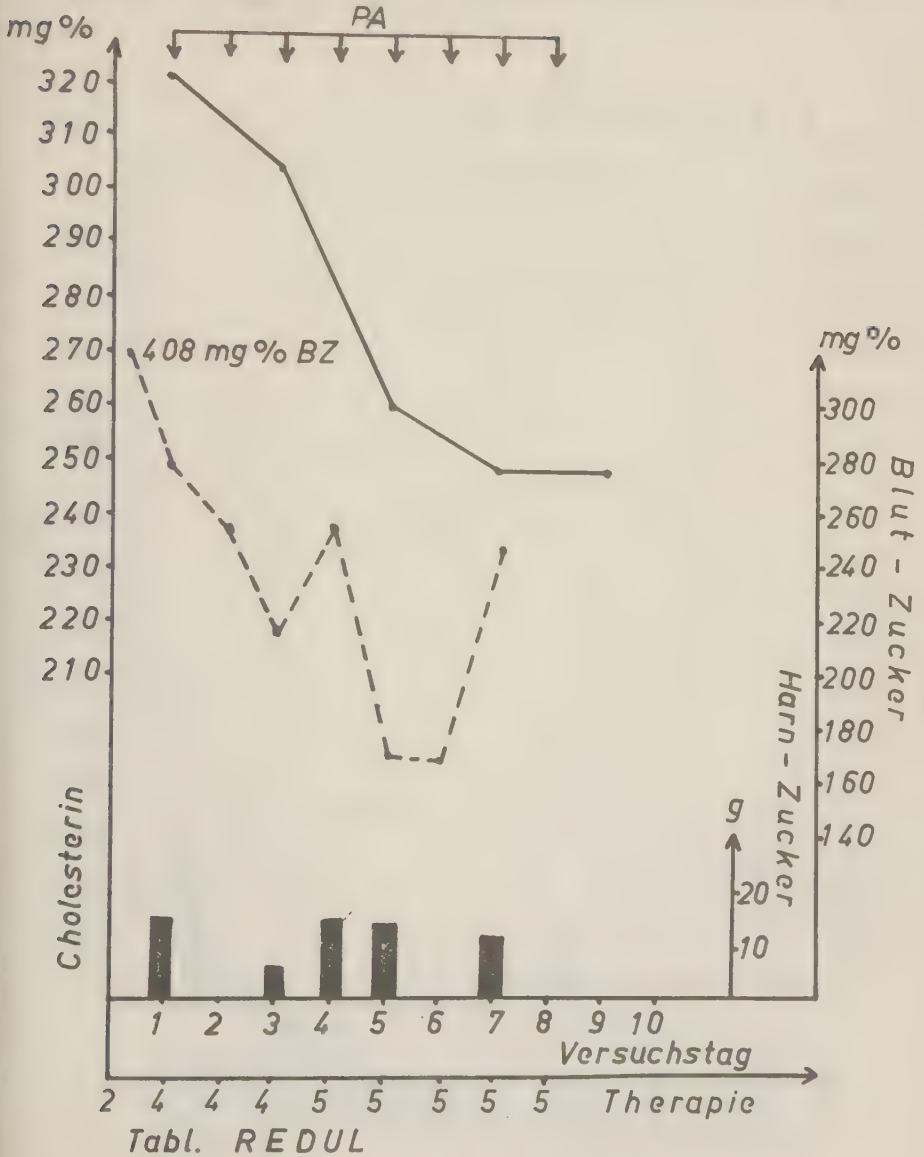
Soweit die Harn-Zucker-Ausscheidung positiv ist, kann sie mit der Penicillamin-Therapie ebensowenig in Zusammenhang gebracht werden, wie man einen Einfluß des Medikamentes auf den Cholesterinspiegel verzeichnen kann.

Die starken Cholesterinsenkungen in den Fällen 19 und 26 laufen zwar den Blutzuckerkurven parallel, doch traten am 6. bzw. 5. Versuchstag Temperaturen von 39,5°C und allergische Hauterscheinungen auf, so daß rückwirkend von dem im Fieber gesteigerten Stoffwechsel auf die Senkung beider Werte geschlossen werden kann, zumal bei beiden Fällen die Insulintherapie gleichbleibend war.

15. Fall:

T.D. ♂ 68 J. Diabetes mellitus

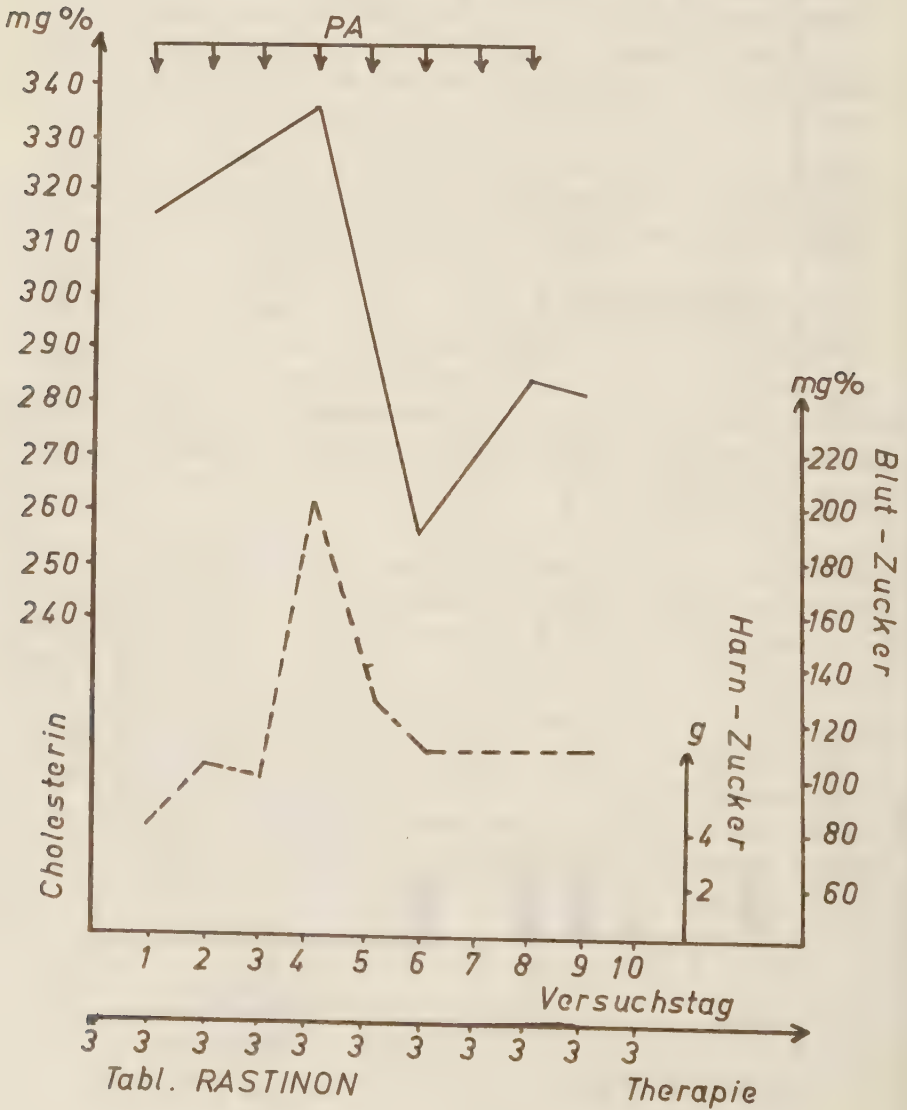
Dosis: 1 g/die



16. Fall:

K.H. ♂ 48 J. Diabetes mellitus

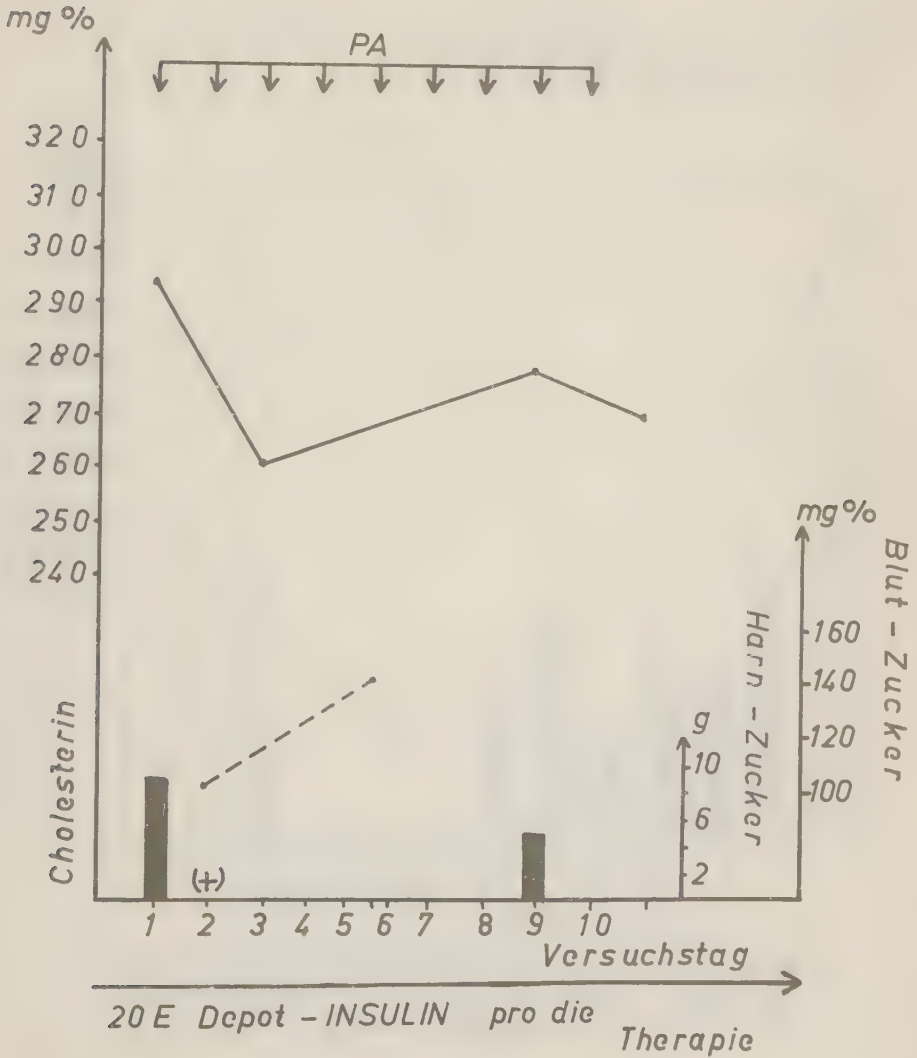
Dosis: 1 g/die



17. Fall:

H.G. ♂ 76 J. Diabetes mellitus

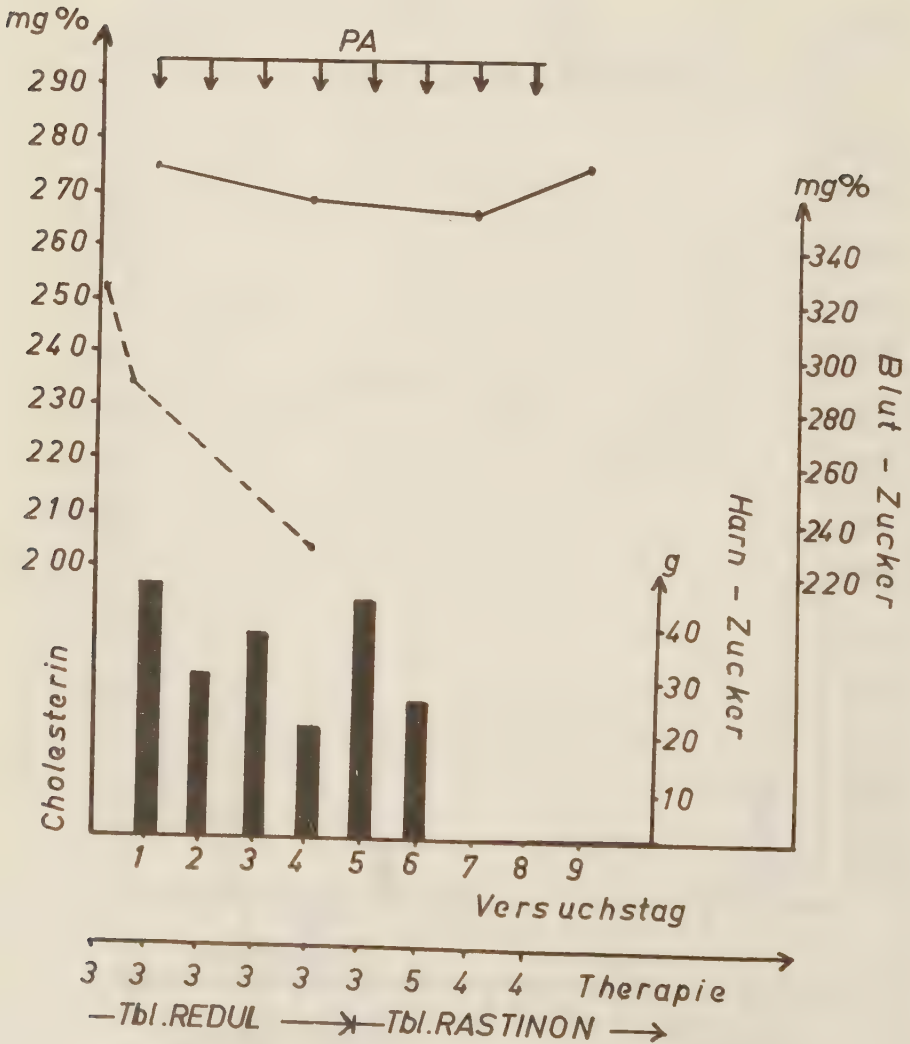
Dosis: 1 g/die



18. Fall:

O.H. ♂ 64 J. Diabetes mellitus

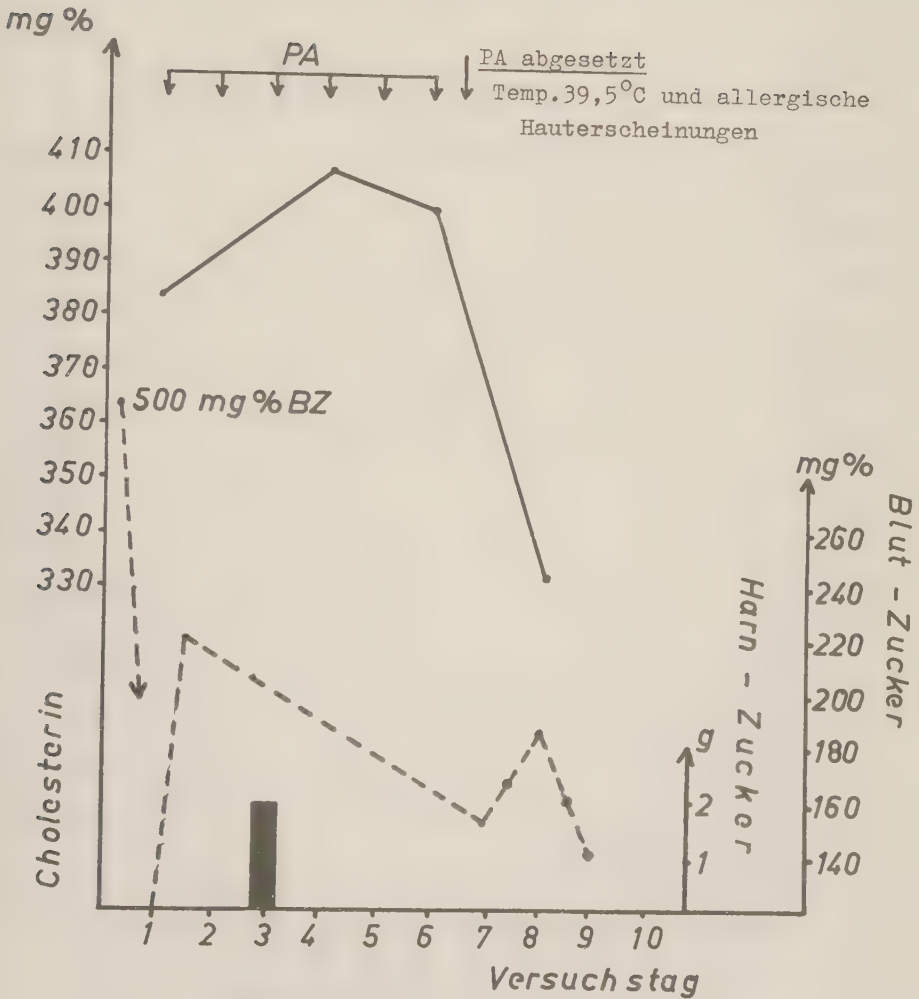
Dosis: 1 g/die



19. Fall:

M.B. ♀ 65 J. Diabetes mellitus

Dosis: 1 g/die

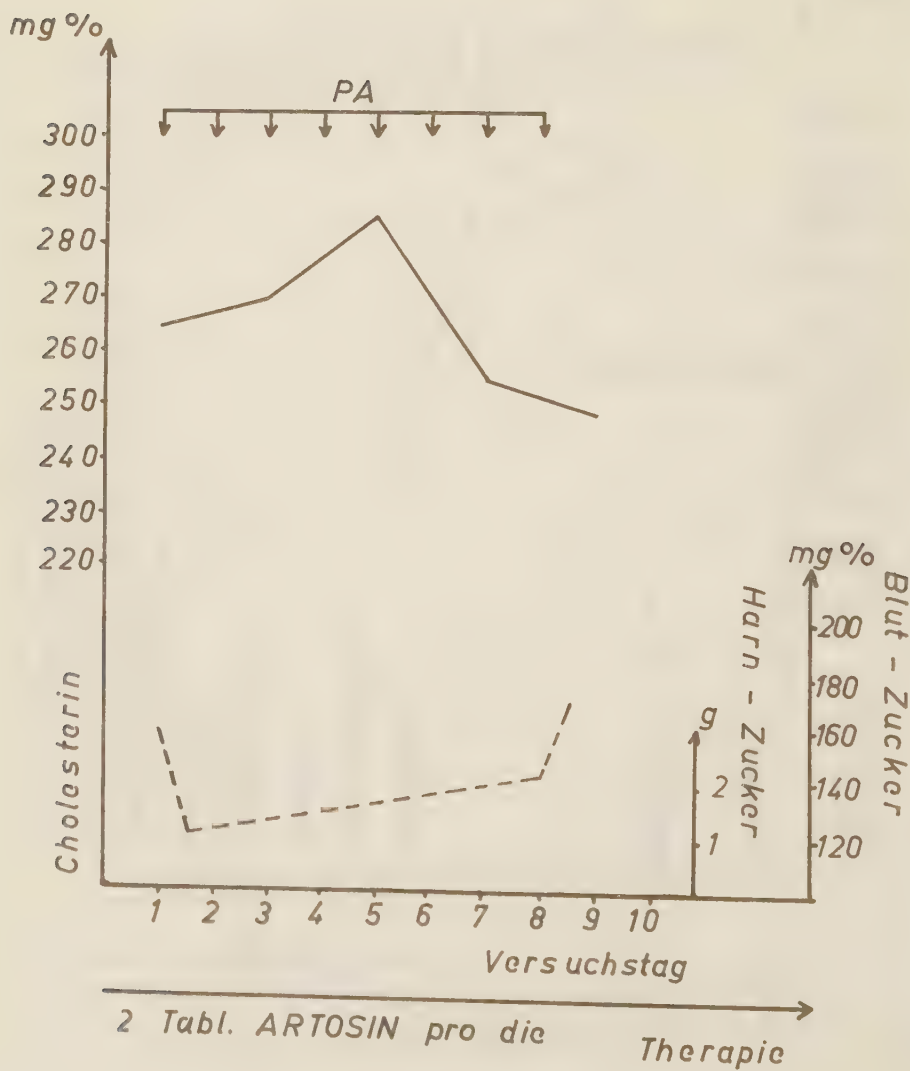


40 E Depot - INSULIN pro die

20. Fall:

K.G. ♂ 71 J. Diabetes mellitus

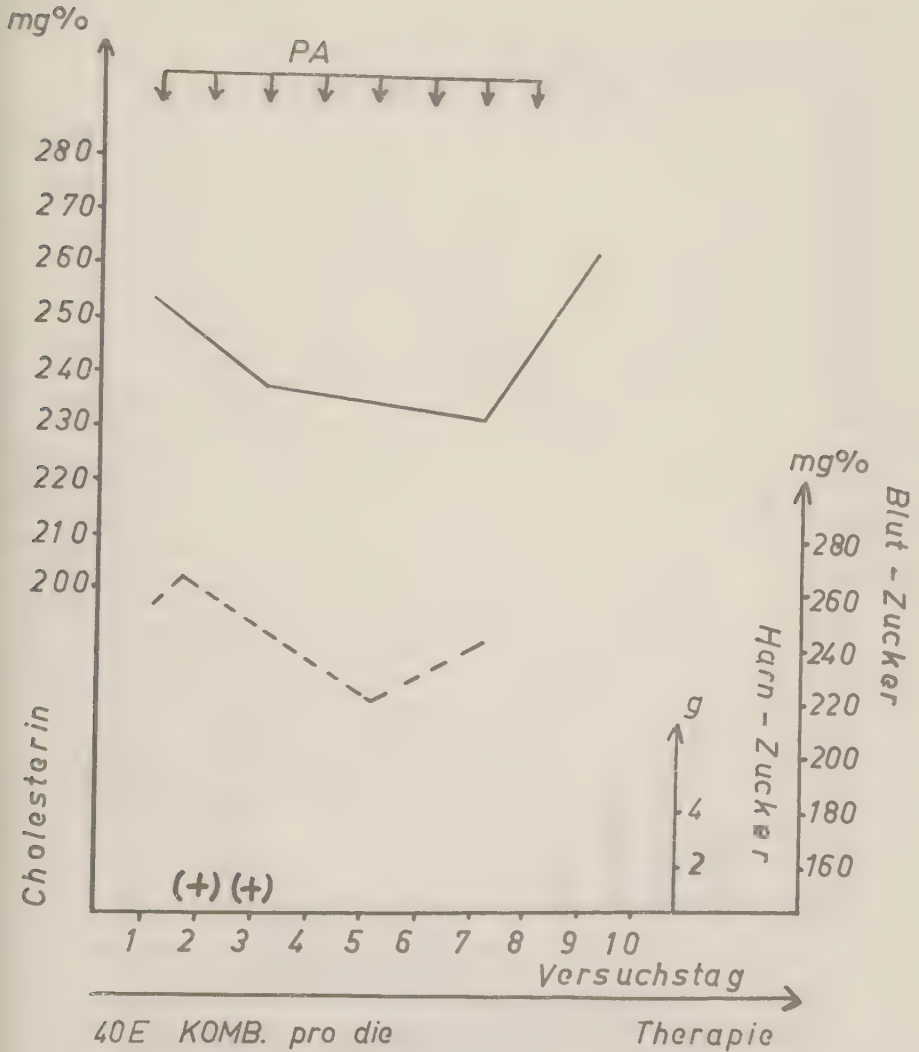
Dosis: 1 g/die



21. Fall:

K.B. ♀ 64 J. Diabetes mellitus

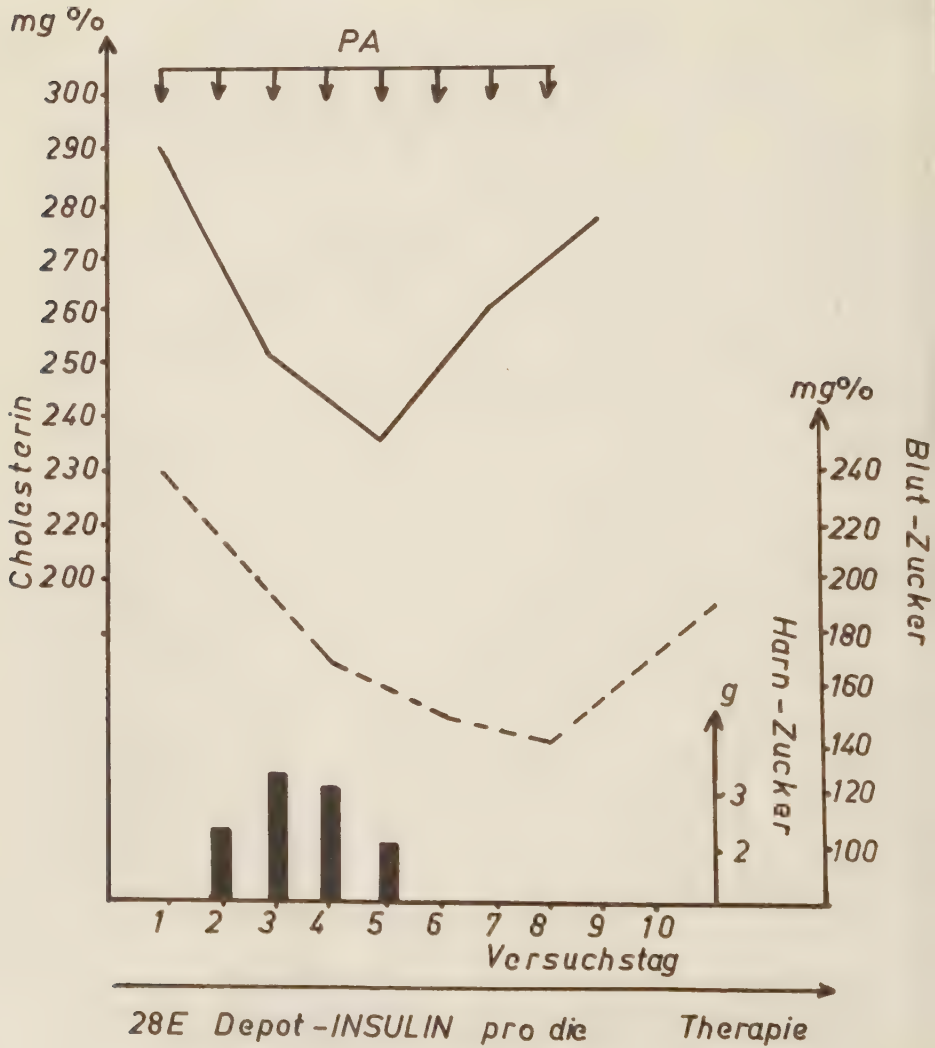
Dosis: 1 g/die



22. Fall:

H.H. ♀ 59 J. Diabetes mellitus

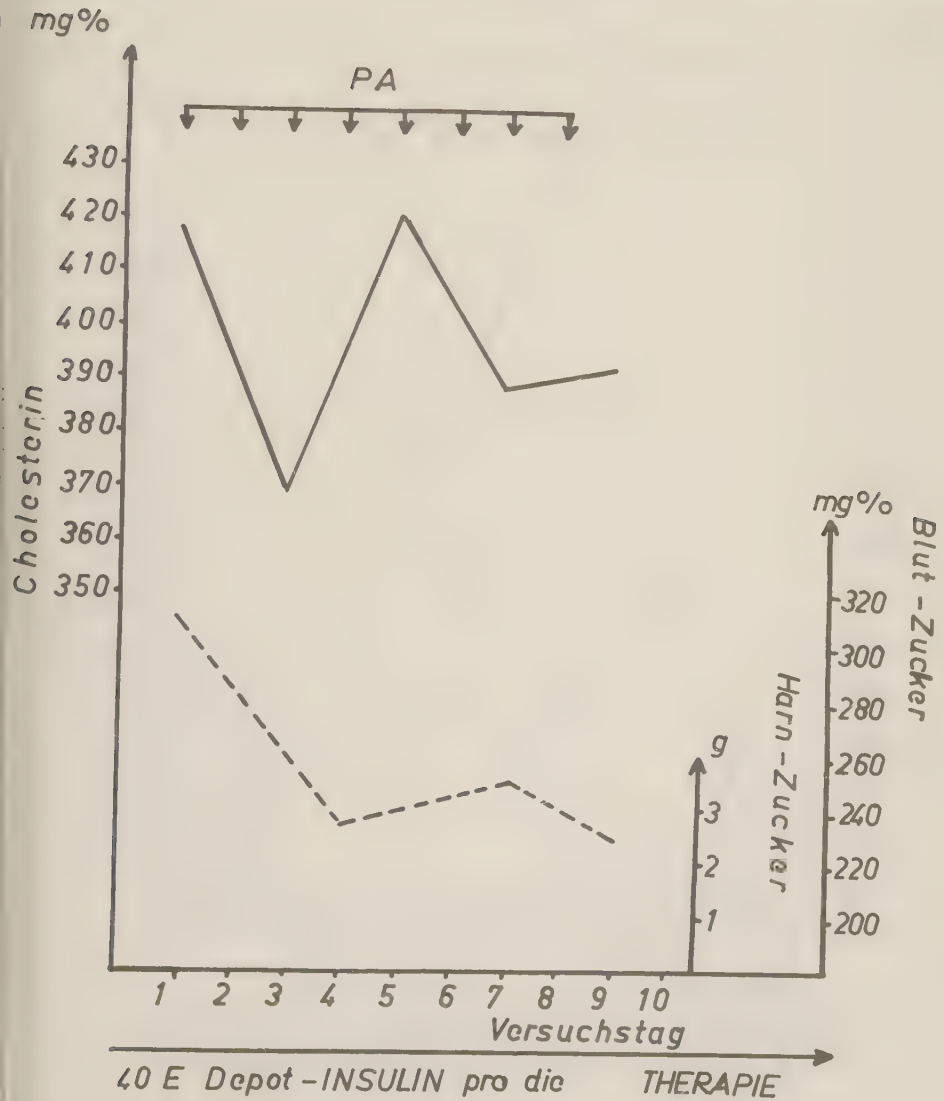
Dosis: 1 g/die



23. Fall:

E.S. ♀ 64 J. Diabetes mellitus

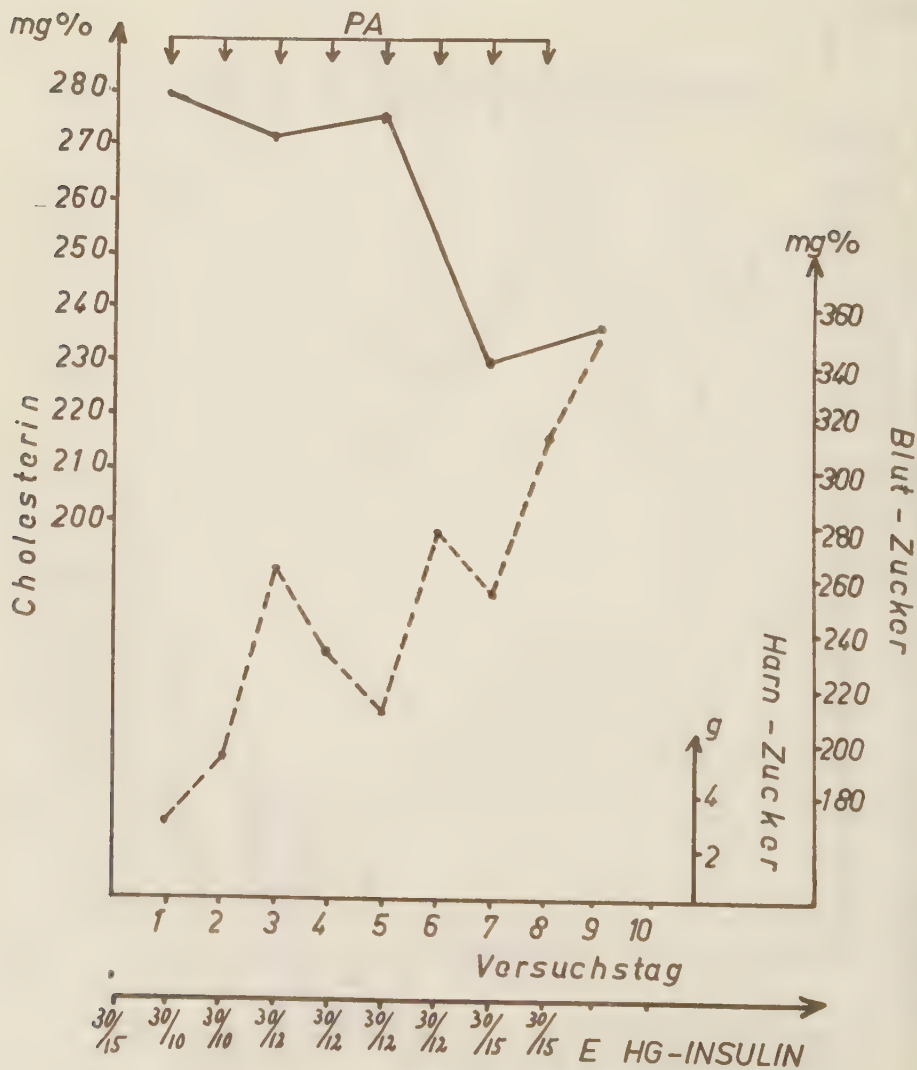
Dosis: 1g/die



24. Fall:

R.R. ♂ 64 J. Diabetes mellitus

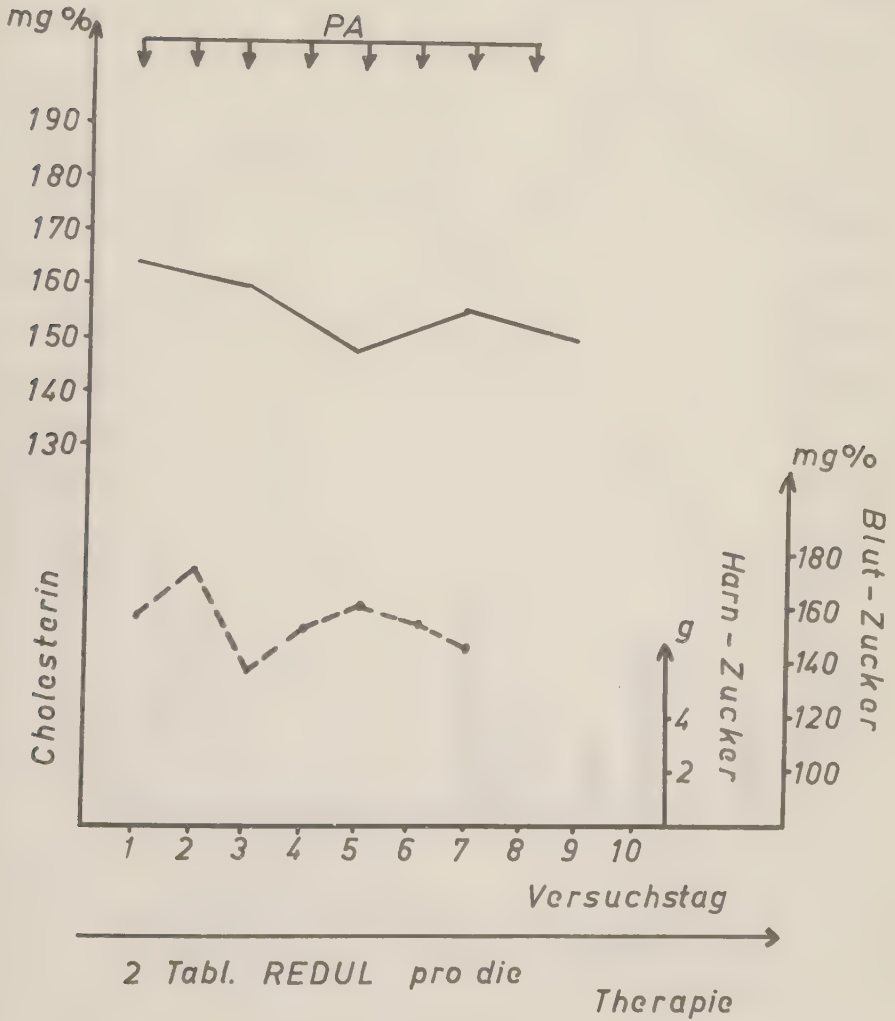
Dosis: 1,5 g/die



25. Fall:

F.W. ♂ 55 J. Diabetes mellitus

Dosis: 1,5 g/die

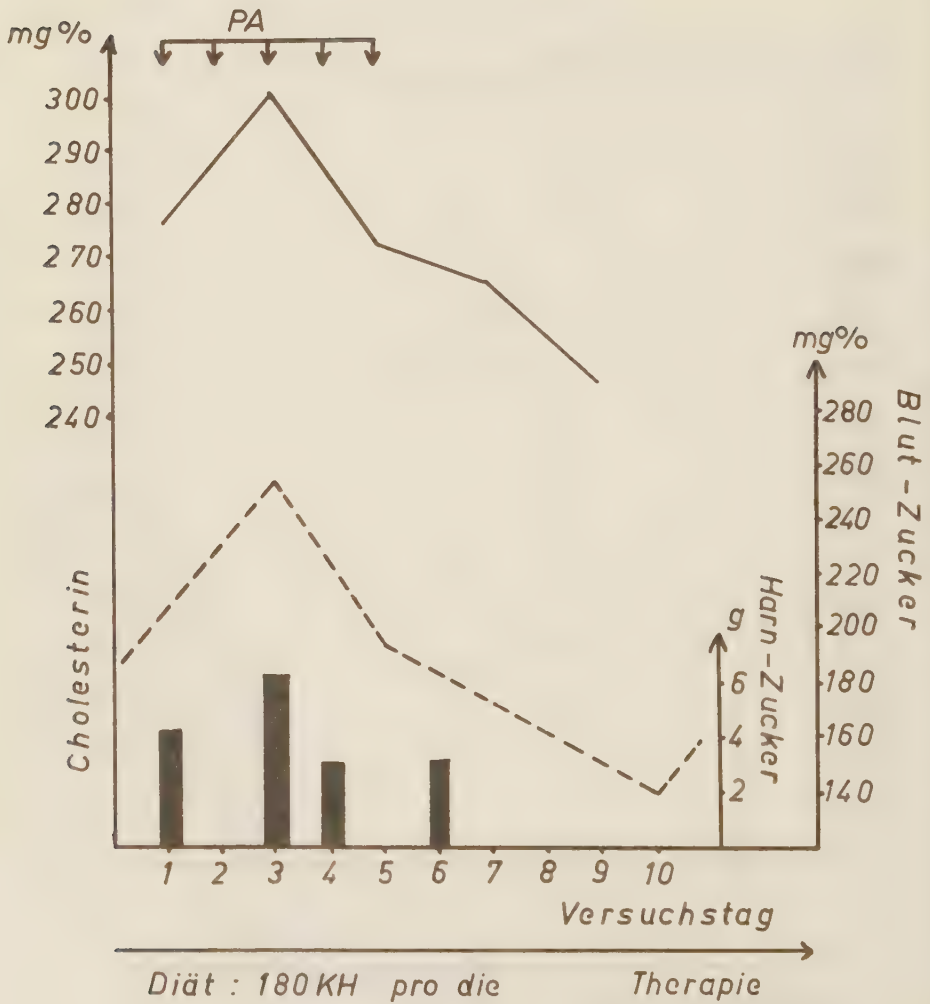


26. Fall:

A.S. ♂ 65 J.

Diabetes mellitus

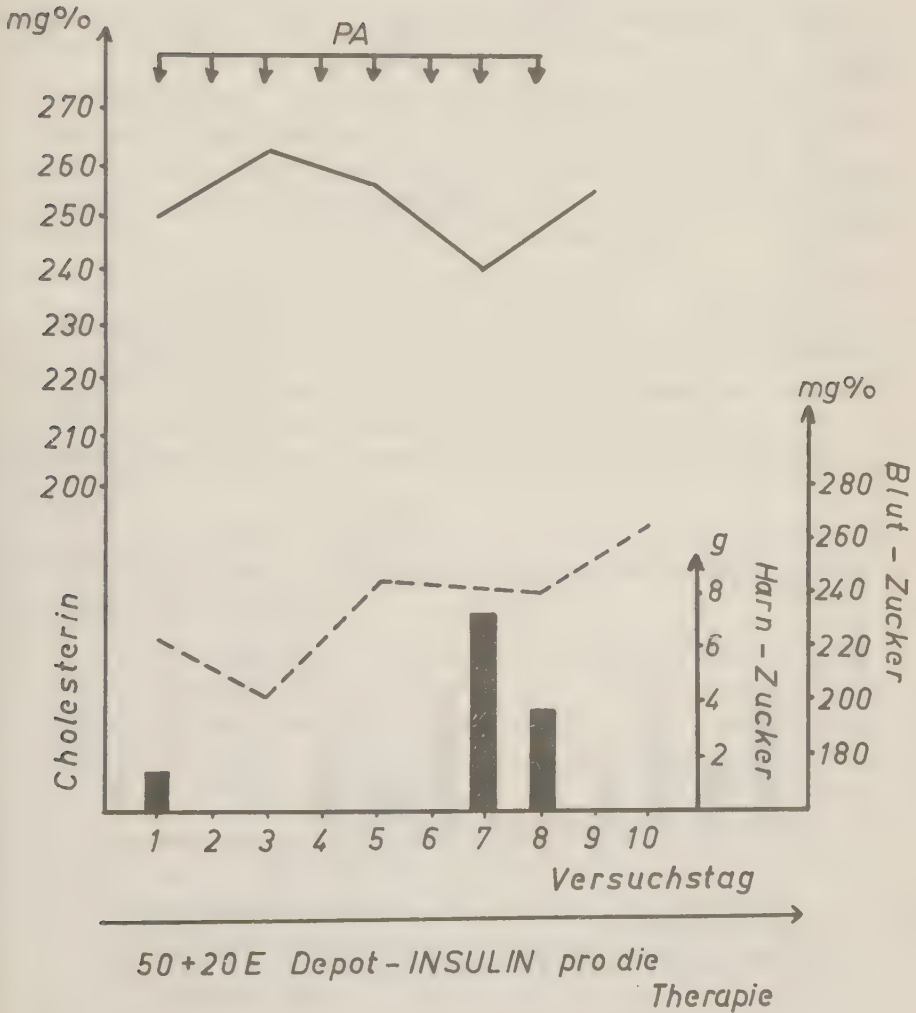
Dosis: 1,5 g/die



27. Fall:

A.B. ♀ 74 J. Diabetes mellitus

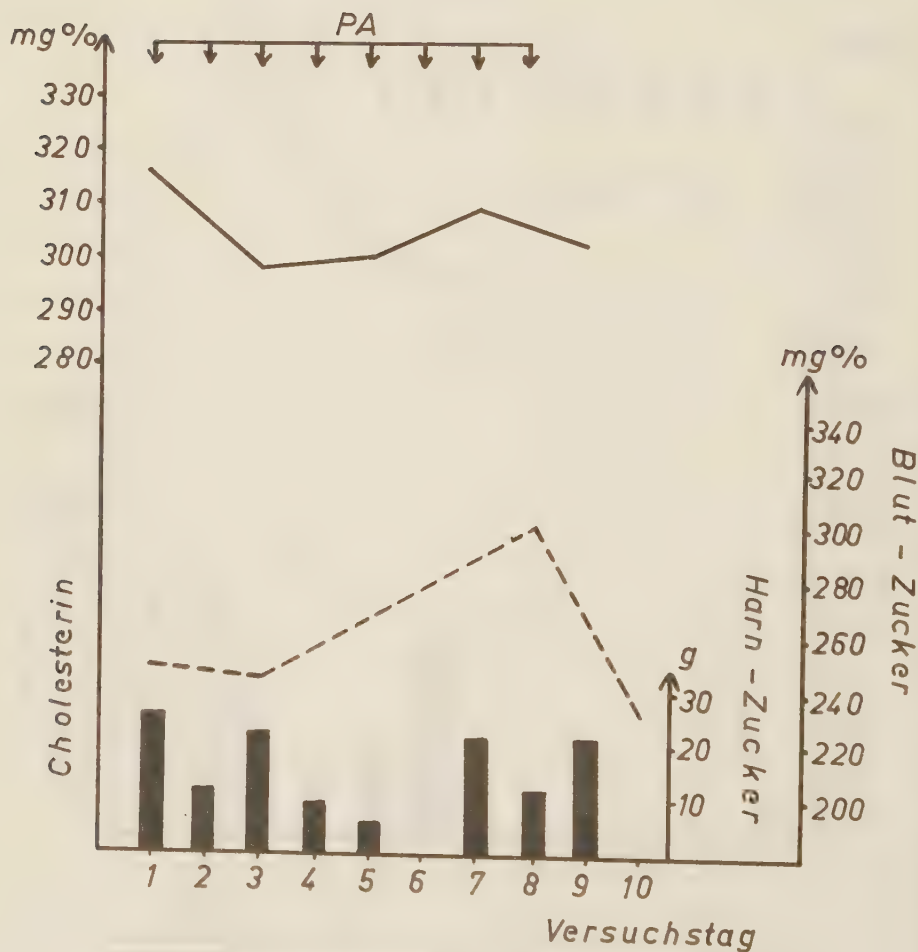
Dosis: 1,5 g/die



28. Fall:

I.T. ♀ 45 J. Diabetes mellitus

Dosis: 1,5g/die



40E Depot-INSULIN pro die Therapie

4. Sonstige

Fall	Patient	Alter	Vorwert	PA-Wert	Nachwert	Dosis,/die
29	H.G.	35	327	312	330	740 mg i.v.
30	A.R.	59	344	344	353	1,5 g
31	W.B.	35	570	595	605	1 g

Im Fall 29 wurde versucht, einen Senkungseffekt mit intra-venösen Injektionen D-Penicillamin-HCl zu erzielen. Der 35-jährige Patient wurde wegen eines Ulcus ventriculi behandelt und wies eine Hypercholesterinämie ungeklärter Genese auf.

Über 11 Tage wurden morgens und abends 1/2 Stunde vor den Mahlzeiten 2 x 2 Ampullen à 185 mg D-Penicillamin-HCl i.v. injiziert und Blut zur Cholesterinbestimmung abgenommen. Wie die Kurve zeigt, hat sich während der gesamten Versuchsdauer keine Senkung eingestellt, und die dargestellten Schwankungen bleiben eindeutig im Bereich des Physiologischen.

Nach eigenen Angaben des Patienten hat er die Injektionen ausgezeichnet vertragen. Klinische Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen.

Auch im Fall 30 handelt es sich um einen Ulcuspatienten (ulcus duodeni), der 8 Tage lang mit 1,5 g D-Penicillamin-HCl pro die oral behandelt wurde. Hier zeigten sich ebenfalls keine Abweichungen des Cholesterinspiegels vom Ausgangswert innerhalb der Versuchsdauer.

Das seltene Krankheitsbild einer xanthomatösen biliären Lebercirrhose zeigt der Fall 31. Der 35-jährige Patient erhielt über 8 Tage je 4 x 1 Kapsel D-Penicillamin-HCl.

Am ersten Versuchstag steigt der Cholesterinwert von 570 mg% auf 630 mg%. Dieser Anstieg ist deshalb bedeutungsvoll, weil die Cholesterinwerte der vorangegangenen 8 Wochen

die Höhe von 560 mg% nicht überschritten haben, wie dem Krankenblatt zu entnehmen war. Allerdings wurde in der besagten Zeit das Cholesterin nur in großen Abständen bestimmt, und so unter Umständen ein ähnlich hoher Wert übersehen, wie er in der Zeit des Versuches zu beobachten war.

Vom 2. bis 7. Versuchstag fallen die Werte kontinuierlich auf 595 mg% ab, steigen bis zum Nachwert von 605 mg%, um dann innerhalb von 3 Tagen - nach Absetzen des Penicillamins - auf 500 mg% abzusinken.

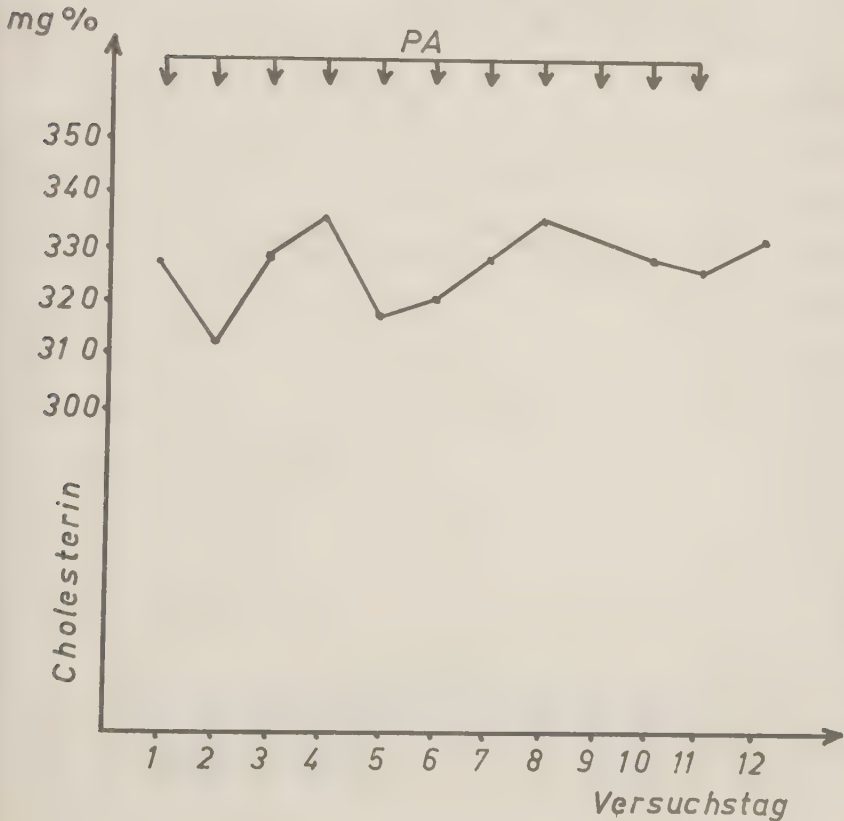
Ein Einfluß des D-Penicillamins auf diese Hohen Cholesterinwerte konnte nicht verzeichnet werden.

29. Fall:

H.G. ♂ 35 J. 'Ulcus ventriculi

Hypercholesterinaemie ungeklärter Genese

Die Dosis von 740 mg pro die wurde zu 2 x 2 Ampullen á 185 mg morgens und abends jeweils eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten intravenös injiziert.



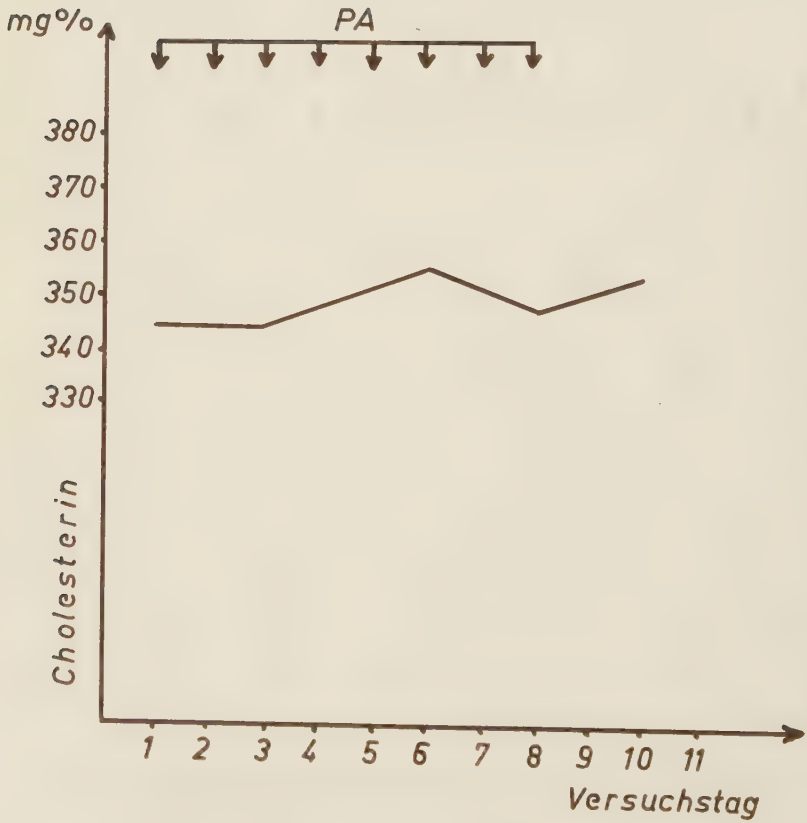
30. Fall:

A.R. ♂ 59 J.

Ulcus duodeni

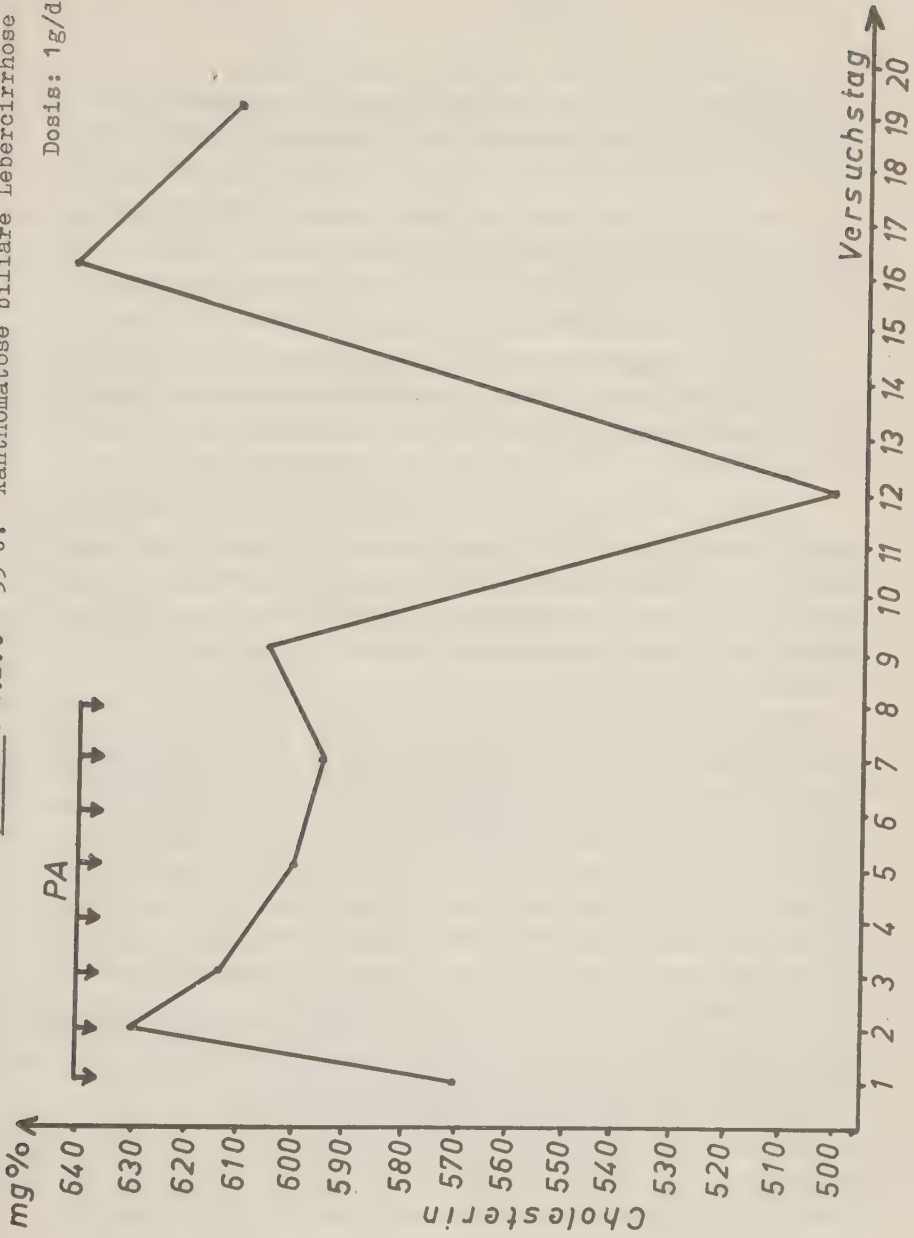
Dosis: 1,5g/die

Hypercholesterinaemie ungeklärter Genese



31. Fall: W.B. ♂ 35 J. Xanthomatöse biliäre Lebercirrhose

Dosis: 1g/die



D. BEOBACHTETE NEBENWIRKUNGEN

Obwohl D-Penicillamin in seiner hydrochlorierten Form als annähernd frei von Nebenwirkungen beschrieben wird (87), wurden in der Versuchsreihe Erscheinungen beobachtet, die mit dem Medikament in Zusammenhang zu bringen sind.

Leichte allergische Symptome zeigten sich im Fall 8. Am letzten Versuchstag stieg die Temperatur auf $38,5^{\circ}\text{C}$, und es bildete sich ein geringgradiges Exanthem an Armen, Beinen, Hals, Rücken und Brust.

Gleiche Symptome stellten sich bei Patient A.S. (Fall 26) nach 5 Tagen oraler Penicillamintherapie ein. Der Anstieg des Fiebers auf $39,5^{\circ}\text{C}$ veranlaßte das Abbrechen des Versuches.

Im Fall 19 traten am 6. Versuchstag plötzlich Temperaturen von ebenfalls $39,5^{\circ}\text{C}$ auf. In den folgenden zwei Tagen hielt sich die Temperatur, und es bildete sich ein schweres Exanthem an Brust und Rücken, Conjunktivitis und leichte Lidödeme. Der Cholesterinspiegel fiel in den beiden Tagen um 64 mg%.

Während in den ersten beiden Fällen die Allergie nach Absetzen des Chelatbildners abklang, womit das D-Penicillamin als Urheber dieser Erscheinungen ausreichend gesichert ist, gingen die klinischen Erscheinungen im 3. Fall erst nach Absetzen des gleichzeitig verabfolgten Baycillins zurück. Es scheint sich also hier eher um eine Penicillinallergie gehandelt zu haben, die - wie WALSHE (97) beschrieben hat - durch die zusätzliche Therapie ausgelöst worden ist.

Neben den beschriebenen allergischen Hautsymptomen sind keine weiteren Nebenerscheinungen beobachtet worden, die auf das D-Penicillamin-HCl zurückzuführen wären.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

In zwei voneinander getrennten Versuchsreihen wurde mit dem Chelatbildner D-Penicillamin-HCl versucht, den Blut-Cholesterinspiegel stoffwechselgesunder und hypercholesterinämischer Patienten im Sinne einer Senkung zu beeinflussen.

Die Vermutung, es könne ein Zusammenhang zwischen der unter D-Penicillamin-Therapie induzierten verstärkten Zinkausscheidung und dem Serumcholesteringehalt bestehen, ließ sich bei der geringen Anzahl von sieben Patienten der ersten Versuchsreihe nicht bestätigen. Zwar steigt die Harn-Zink-Ausscheidung in fünf Fällen wie erwartet an, doch zeigt sich eine angedeutete Parallele zur Cholesterinsenkung nur in einem Fall.

Da eine weitere Kontrolle der Zink-Werte aus technischen Gründen nicht mehr möglich war, wurde in der zweiten Versuchsreihe der Effekt des D-Penicillamins lediglich auf den Serumcholesterinspiegel geprüft. Während der jeweils 8 Tage dauernden Penicillamin-Applikation bei Normalpatienten, Atherosklerotikern, Diabetikern und drei weiteren Hypercholesterinämikern bieten die Cholesterinwerte ein sehr uneinheitliches Bild. Eindeutige Senkungseffekte, die auf die Therapie zurückzuführen wären, zeigen sich in keinem der Fälle.

In der Gruppe der Diabetiker, in der die Blutzucker-Werte vergleichsweise mit zur Darstellung gelangen, ist eine eindeutige Parallelität zwischen Blutzucker und Cholesterin zu verzeichnen, die auf die enge Beziehung zwischen Kohlehydrat- und Cholesterinstoffwechsel hindeuten. Mit der Einstellung des Diabetes sinken auch die Cholesterinwerte, doch ist ein ähnlicher Effekt des Penicillamins als Chelatbildner, wie ihn MELTZER (106, 107) bei Behandlung von Diabetikern mit AeDTE beobachtet hat, nicht eingetreten. MELTZER fand nämlich, daß bei Behandlung eines

Diabetes mellitus mit AeDTE die Blut-Zucker-Werte sanken und damit auch der Bedarf an Insulin abnahm.

Als zusammenfassendes Ergebnis der Versuche kann gesagt werden, daß bei Applikation der üblichen Dosen von 1-2g/die D-Penicillamin-HCl weder bei Atherosklerotikern, noch bei Diabetikern oder sonstigen Hypercholesterinämien ein Effekt im Sinne einer Senkung des Blutcholesterinspiegels eingetreten ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ZÖLLNER, N!.: Dtsch.med.Wschr. 84, 386, 1959
- 2) LEUTHARDT, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie, 14. Aufl., S.368, Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin 1959
- 3) FLASCHENTRÄGER, B., L. LENHARTZ: Physiologische Chemie, II B., 1. Teil a.S.337, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-Göttingen 1954
- 4) FLASCHENTRÄGER, B., L. LEHNHARTZ: Physiologische Chemie II/1b, S.577
- 5) JUCHEMS, R., W.GROSS: Die Med.Welt, 44, 2387, 1964
- 6) SCHETTLER, G.: Arteriosklerose, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1961
- 7) SCHETTLER, G. in: Vereinigung der Bad Nauheimer Ärzte: Arteriosklerose, Nauheimer Fortb.-Lehrgänge Bd.23, Steinkopferverlag Darmstadt 1958
- 8) HALDEN, W. in -
- 9) ZÖLLNER, N. in -
- 10) SCHIRREN, C. in: Wissenschaftliche Veröffentlichungen d.dtsch.Ges.f.Ernährung, Bd.3: Arteriosklerose und Ernährung, Steinkopferverlag Darmstadt 1959
- 11) DENNIG, H.: Lehrbuch d.In.Med.II; Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1964
- 12) FIESER, L., M.FIESER: Steroide; Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße 1961
- 13) COOK, R.P.: Cholesterol; Academic Press Inc.-Publishers- New York 1958
- 14) CONRADI, B.G.F.: Dissertatio sistens experimenta nonnulla cum calculis vesicula felleae humana instituta; Wiedergegeben in: Thesaurus Dissertationum Medicarum Rariorum 1, 191, Heidelbergae 1784
- 15) WINDAUS, A.: Zschr.physiol.Chem. 213, 147, 1932

- 16) FISCHER, H.: Zschr.physiol.Chem. 73, 234, 1911
- 17) BLOCH, K. et al.: J.Biol.Chem. 149, 511, 1943
- 18) BERGSTRÖM, S., A.NORMANN, Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 83, 71, 1953
- 19) ZÖLLNER, N.: Tannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels; Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1957
- 20) BÜRGER, M.: Erg. Inn.Med. 34, 583, 1928
- 21) SCHETTLER, G.: Handb.inn.Med. VII/2, 680, 1955
- 22) SCHETTLER, G.: Dtsch. med. Wschr. 78, 989, 1953
- 23) TANNHAUSER, S.J.: Dtsch. Arch. Klin.Med. 141, 290, 1923
- 24) BEUMER, H., F.LEHMANN: Zschr. ges.exp.Med. 37, 274, 1923
- 25) DENNIG, H.: Lehrbuch d.Inn.Med.I; Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1961
- 26) GROSS, O.: Klin.Wschr. 1923 I, 277
- 27) SCHETTLER, G.: Klin. Wschr.28, 565, 1950
- 28) SCHÖNHEIMER, R.: Zschr. Klin.Med. 123, 749, 1933
- 29) KEYS, A., O.MICKELSEN: J.Clin.Invest. 29, 1347, 1950
- 30) HELLMANN, L., R.S.ROSENFELD: J.Clin.Invest. 36, 898, 1957
- 31) WACKER, L., P.NIEMES: Arch.exp.Pathol.u.Pharmak. 93, 241, 1922
- 32) GOULD, G. et al.: Fed.Proc. 10, 191, 1957
- 33) NORD, F.F.: Advances in Encymology, XXII; Interscience Publishers Inc. New York 1960
- 34) SOLLMANN, T.: A Manual of Pharmacology, 8.Ed.; W.B.Saunders Comp. Philadelphia 1957
- 35) LYNEN, F.: Klin.Wschr. 35, 213, 1957
- 36) GOULD, G.: Fed.Proc. 20, 252, 1961
- 37) KUCEROVA, L. et al.: Zschr.exp.Med. 22, 844, 1964
- 38) MALIKOVA, J. et al.: Zschr.exp.Med. 5, 439, 1964

- 39) BEST, C.H., N.B.TAYLOR: The Physiological Base of Medical
Protice, 7.Ed; The Williams & Wil-
kins Comp. Baltimore 1961
- 40) BRADY, R.O. et al.: J.Biol.Chem. 222, 795, 1956
- 41) PIHL, A., K.BLOCH: J.Biol.Chem. 183, 441, 1950
- 42) BLOCH, K. et al.: J.Biol.Chem. 162, 441, 1946
- 43) KELLER, L., G.RÉTSÁGI: Zschr.Inn.Med. 22, 848, 1964
- 44) LITTLE, H.N., K.BLOCH: J.Biol.Chem. 183, 33, 1950
- 45) CLAYTON, R.B., K.BLOCH: J.Biol.Chem. 226, 941, 1957
- 46) LANGDON, R.G., K.BLOCH: J.Biol.Chem. 200, 129, 1953
- 47) WINDAUS, A.: Zschr.physiol. Chem. 67, 174, 1910
- 48) KARLSOW, P.: Lehrbuch d.Biochemie; Georg Thieme-
Verlag Stuttgart 1962
- 49) KLEINIG, E., O.BRAUN-FALCO: Dermatologie und Venerologie;
J.F.Lehmanns-Verlag München 1961
- 50) SCHETTLER, G., H.LUCAS: Zschr.Inn.Med. 6, 14, 1951
- 51) HARTMANN, F. in E.WILDHIRT: Fortschritte der Gastroentero-
logie; Urban-Schwarzenberg-Verlag,
München 1960
- 52) SCHRADE, W. et al.: Klin.Wschr. 37, 1101, 1959
- 53) KLEINER, J.S. et al.: Biochemistry, 6.Ed.; The C.V.Mosby
Company, St.Louis 1962
- 54) BÜHRING, H. et al.: Klin.Wschr. 38, 694, 1961
- 55) STROHMEYER, G., K.BECKER: Internist 3, 106, 1964
- 56) MIGICOVSKY, G.: Biochem.biophys. Acta 13, 135, 1954
- 57) BERNHARD, K.: Schwz.Med.Wschr. 18, 506, 1954
- 58) HORDES, H.: Internist 3, 111, 1964
- 59) SAUER, H.: Internist 3, 135, 1964
- 60) JOSLIN, E.P. et al.: The treatment of diabetes mellitus;
Lea & Febiger, Philadelphia 1959
- 61) BARTELHEIMER, H., J.M.SCHMIDT-ROHDE: Erg.Inn.Med.Kinder-
heilk. N.F. 7, 577, 1956

- 62) HENNES, A.R.et al.: Clin.Expl. 11, 925, 1962
- 63) LUNDBAEK, K.: Schwz.Med.Wschr. 19, 538, 1954
- 64) HALDEN, W., L.PROKOP: Cholesterin-Ernährung-Gesundheit; Urban-Schwarzenberg-Verlag, München 1957
- 65) BLOCH, K.: Lipid Metabolism; John Wiley & Sons Inc. New York 1960
- 66) KRITCHEVSKY, D.: Cholesterol; John Wiley & Sons Inc. New York 1958
- 67) PETZOLD, F.A.: Lipide und Lipoproteide im Blut-plasma; Springer Verlag. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961
- 68) GOULD, R.G. et al.: J.Lab.Clin.Med. 46, 374, 1955
- 69) HEVELKE, G.: Dtsch.Arch.Klin.Med. 203, 528, 1956
- 70) LASCH, H.G., K.MATHES.: Handbuch d.inn.Med. IX/4, 353, 1960
- 71) ANITSCHKOW, N.: Zbl.allg.pathol.Anat. 24, 618, 1913
- 72) HUEPER, W.C.: Am.J.Clin.Path. 26, 559, 1956
- 73) AHRENS, E.H., H.G.KUNKEL: J.exp.Med. 90, 409, 1949
- 74) DIEZEL, P.B.: Verh.dtsch.Ges.Path. 41, 102, 1958
- 75) FRENCH, J.E.et al.: Quart, J.exp.Physiol. 38, 101, 1953
- 76) BROWN, F.R., R.K.BOYLE: J.Biol.Chem. 204, 423, 1953
- 77) ENGELBERG, H.: Circulation 18, 495, 1958
- 78) SCHRADE, W. et al.: Schwz.Med.Wschr. 89, 117, 1959
- 79) RUTSTEIN, D.D. et al.: Lancet 1958 I, 545
- 80) PORTMANN, O.W. et al.: Progr.card.-vasc.Dis.II, 6, 531, 1960
- 81) CURRAN, G.L., D.L.AZARNOFF: Fed.Proc.20, 109, 1961
- 82) CURRAN, G.L., D.L.AZARNOFF: J.Clin.Invest.38, 1251, 1959
- 83) PERRY jr.H.M.: Fed.Proc.20, 254, 1961

- 84) BERSIN, T.: Biochemie der Mineral- und Spurenelemente; Akad.Verlagsgesellschaft Frankfurt/M. 1963
- 85) CURRAN, G.L.in: Metal Binding in Medicine; J.B.Lippincott Comp., Philadelphia, Montreal 1960
- 86) PERRY jr. H.M. in: Metal Binding in Medicine; J.B.Lippincott Comp., Philadelphia, Montreal 1960
- 87) LANGE, J.: Berliner Medizin 15, 109, 1964
- 88) PERRY jr.H.M., H.A.SCHROEDER: J.Chron.Dis. 2, 520, 1955
- 89) WESTERFELD, W.W.: Fed.Proc.20, 158, 1961
- 90) FOREMANN, H.: Fed.Proc.20, 191, 1961
- 91) APOSHIAN, H.V.: Fed.Proc.20, 185, 1961
- 92) KUCHINSKAS, E.K.: Arch.Biochem. Biophys. 97, 370, 1962
- 93) WALSHE, J.M.: Ann.Int.Med. 53, 1090, 1960
- 94) PEROL, R. et al.: Sem.Hôp.Paris 38, 3342, 1962
- 95) LANGE, J.: Dtsch.Zschr.Nervenhk. 183, 63, 1961
- 96) LANGE, J.: Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 70, 330, 1964
- 97) WALSHE, J.M.in: J.N.CUMINGS: Wilson's Disease, S.257; Blackwell Scientific Publications Oxford 1961
- 98) BOULDING, J.E. in J.N.CUMINGS: Wilson's Disease, S.226; Blackwell Scientific Publications Oxford 1961
- 99) ALEXANDROVA, B., L.BATALOVA: Fed.Proc.23, 1283, 1964
- 100) EVERED, D.F.: Brit.Med.J. 2, 559, 1963 I
- 101) TU, J.B. et al.: Biochem Pharmacol. 13, 1527, 1964
- 102) JAFFE, J.A. et al.: J.Clin.Invest. 43, 1869, 1964
- 103) STERNLIEB, J. et al.: JAMA 189, 748, 1964
- 104) ADAMS, T.A. et al.: Am.J.Med. 36, 330, 1964

- 105) KECSKES, M. et al.: Zschr.Inn.Med. 19, 858, 1964
- 106) MELTZER, L.E. et al.: Lancet 1961 II, 637
- 107) RUTMAN, J.Z. et al.: Life Sciences 3, 617, 1964
- 108) SCHOEN, R. u. H.SÜDHOF: Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Erkrankungen, S.169, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960
- 109) TANNHAUSER, S.J.: Lipoidoses. New York: University Press 1950
- 110) AHRENS, E.H. u. H.G.KUNKEL: J.clin.Invest. 28, 1565, 1949
- 111) DYKE, S.C.: J.Path.Bact. 21, 173, 1928
- 112) BALFOUR, W.M.: Gastroenterology 9, 686, 1947
- 113) KÜHN, A. u.Mitarb.: Z.klin.Med. 154, 462, 1957
- 114) SEVEN, M.J.in: Metal Binding in Medicine; Lip-pincot Comp., Philadelphia, Montreal 1960
- 115) CONSTAM, G.R. u.Mitarb.:Schwz.Med.Wschr. 44, 1103, 1958

Bei Herrn Professor Dr. J. Lange bedanke ich mich für die Überlassung des Themas.

Allen Ärzten, Schwestern, medizinisch-technischen Assistentinnen und Pflegern der medizinischen Klinik der Universität Bonn und der medizinischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Gummersbach, die mir bei der Durchführung der Experimente behilflich waren, möchte ich hiermit meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 15. Juli 1938 wurde ich, Joachim Freiherr von Mahs, als Sohn des derzeitigen Ministerialrats Dr.jur. Ernst Robert Freiherrn von Mahs und seiner Ehefrau Ilse Hildgard, geb. Sehmer-Chelius in Berlin geboren und am 19. September 1938 dort evangelisch getauft. Seit Januar 1966 bin ich verheiratet mit Marianne, geb. von Wedelstaedt.

Von Herbst 1944 bis Januar 1945 besuchte ich die Grundschule in Voßberg, Krs. Stargard und nach der Flucht die Volksschule in Gyhum, Krs. Bremervörde, von Ostern 1945 bis Ostern 1949. Danach wurde ich nach bestandener Aufnahmeprüfung in das math.-nat.-Gymnasium zu Bad Salzungen aufgenommen. Eine Umschulung erfolgte 1952 in das Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium in Bonn, wo ich im März 1959 die Reifeprüfung bestand.

Nach einer Wehrdienstzeit von 18 Monaten, die ich als Leutnant der Reserve beendete, wurde ich an der Universität Heidelberg für das Fach Medizin immatrikuliert. Im Juli 1961 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im April 1963 die ärztliche Vorprüfung ab.

Anschließend studierte ich zwei Semester an der Universität Bonn, ein Semester an der Universität Köln und wiederum ein Semester in Bonn. Nach weiteren zwei Semestern an der Universität Heidelberg bestand ich dort am 19. Dezember 1966 die ärztliche Prüfung.